

15. 6. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 6 月 2 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 7 5 6 6 3
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 7 5 6 6 3]

出 願 人
Applicant(s): キッセイ薬品工業株式会社

REC'D 29 JUL 2004

WIPO

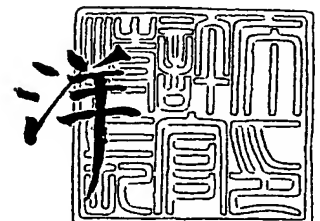
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 1 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 6 1 4 2 6

【書類名】 特許願
【整理番号】 JP-A0323-0
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07H 17/02

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 番地 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

【氏名】 菊地 紀彦

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 番地 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

【氏名】 藤倉 秀紀

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 番地 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

【氏名】 田澤 滋樹

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 番地 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

【氏名】 大和 徳久

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 番地 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内

【氏名】 伊佐治 正幸

【特許出願人】

【識別番号】 000104560
【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社
【代表者】 神澤 陸雄
【電話番号】 0263-25-9081

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066017

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

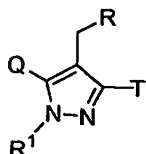
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物及びその製造中間体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

【化 1】

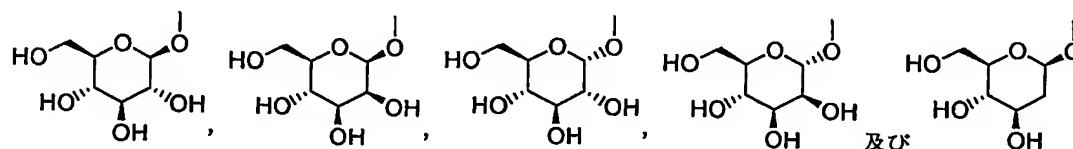


〔式中、

R¹は水素原子、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群（A）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

QおよびTはどちらか一方が

【化 2】



から選択される基であり、他方が-Z-Ar〔式中のArは下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、または下記置換基群（B）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；Zは-O-、-S-又は-NY-

(式中の Y は水素原子または C_{1-6} アルキル基である) である]、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基、又は下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい芳香族環状アミノ基であり；

R は下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

置換基群 (A) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$ 、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$ であり；

置換基群 (B) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-G^3OG^4$ 、 $-G^3N(G^4)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$ 、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$ であり；

(上記置換基群 (A) 及び／又は (B) 中、

G^1 は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種ま

たは異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G²は水素原子、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G²が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G³は C₁₋₆アルキル基であり；

G⁴は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基であり、但し、G⁴が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)

置換基群 (C) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、-G⁵、-OG⁶、-SG⁶、-N(G⁶)₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG⁶、-C(=O)N(G⁶)₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G⁶)₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G⁶)₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵であり；

置換基群 (D) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G⁵、-OG⁶、-SG⁶、-N(G⁶)₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG⁶、-C(=O)N(G⁶)₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G⁶)₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G⁶)₂、-NHC(=O)G⁶、-OS

$(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ である。

(置換基群 (C) 及び/又は (D) 中、

G^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

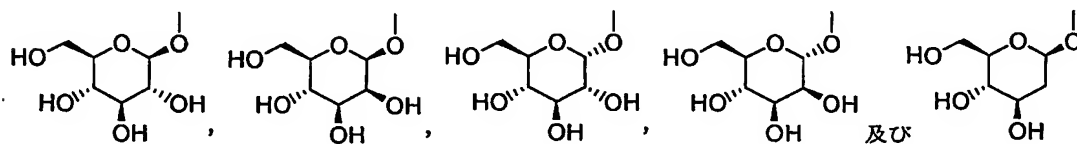
G^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^6 が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項2】 Q が $-Z-Ar^1$ [式中の Ar^1 は下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよい C_{6-10} アリール基であり； Z は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NY-$ (式中の Y は水素原子または C_{1-6} アルキル基である) である]、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよい脂環式アミノ基、又は下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよい芳香族環状アミノ基であり；

T が

【化3】



から選択される基であり；

R が下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を1～3個有してもよい C_{6-10} アリール基であり；

置換基群 (B) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-G^3OG^4$ 、 $-G^3N(G^4)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$

、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$ であり；

(上記置換基群 (B) 中、

G^1 は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^2 は水素原子、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^2 が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G^3 は C_{1-6} アルキル基であり；

G^4 は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、但し、 G^4 が置換基中に複数存在する場合

は同一でも異なってもよい。)

置換基群 (C) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ であり;

置換基群 (D) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ である、

(置換基群 (C) 及び/又は (D) 中、

G^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり;

G^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^6 が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)

請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 4】 ナトリウム/グルコース共輸送担体阻害剤である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】 対象疾患がグルコース、フルクトース及びマンノースから選

扱われる少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患である、請求項3または4記載の医薬組成物。

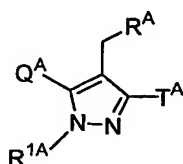
【請求項6】 対象疾患が糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫性疾患、代謝性アシドーシス、シンドロームX、高尿酸血症、痛風及び腎炎からなる群から選択される疾患である、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】 インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β 3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファ-プロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素

阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合わせてなる、請求項 3～6 の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】 一般式

【化 4】

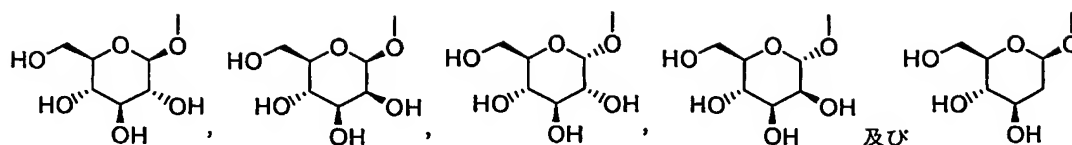


〔式中、

R^{1A}は水素原子、下記置換基群（A 1）から選択される同種または異種の基を 1～3 個有しているもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群（A 1）から選択される同種または異種の基を 1～3 個有しているもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群（A 1）から選択される同種または異種の基を 1～3 個有しているもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群（A 1）から選択される同種または異種の基を 1～3 個有しているもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群（B 1）から選択される同種または異種の基を 1～3 個有しているもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群（A 1）から選択される同種または異種の基を 1～3 個有しているもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群（B 1）から選択される同種または異種の基を 1～3 個有しているもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

Q^Aおよび T^Aはどちらか一方が保護基を有する

【化5】



から選択される基であり、他方が $-Z^A-A_r^A$ 〔式中の A_r^A は下記置換基群（B1）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、または下記置換基群（B1）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり； Z^A は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N^YA-$ （式中の YA は水素原子、 C_{1-6} アルキル基または保護基である）である〕、下記置換基群（A1）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基、又は下記置換基群（B1）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい芳香族環状アミノ基であり；

RA は下記置換基群（A1）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群（B1）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群（A1）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群（B1）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

置換基群（A1）はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$ であり；

置換基群（B1）はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-G^3OG^{4A}$ 、 $-G^3N(G^{4A})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=$

O) $2G^{1A}$ 及び-C(=O)NHS(=O) $2G^{1A}$ である。

(置換基群(A1)及び/又は(B1)中、

G^{1A} は下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^{2A} は水素原子、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^{2B} は保護基、水素原子、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群

(D1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀ アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{2B}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なっているとしてもよく；

G³は C₁₋₆アルキル基であり；

G^{4A}は下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基であり、但し、G^{4A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なっているとしてもよい。)。

置換基群 (C1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G⁵、-O G^{6A}、-S G^{6A}、-N (G^{6A})₂、-C (=O) G⁶、-C (=O) O G^{6A}、-C (=O) N (G^{6A})₂、-S (=O)₂G⁶、-S (=O)₂O G⁶、-S (=O)₂N (G^{6A})₂、-S (=O) G⁵、-OC (=O) G⁵、-OC (=O) N (G^{6A})₂、-NHC (=O) G⁶、-OS (=O)₂G⁵、-NHS (=O)₂G⁵及び-C (=O) NHC (=O)₂G⁵であり；

置換基群 (D1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G⁵、-O G^{6A}、-S G^{6A}、-N (G^{6A})₂、-C (=O) G⁶、-C (=O) O G^{6A}、-C (=O) N (G^{6A})₂、-S (=O)₂G⁶、-S (=O)₂O G⁶、-S (=O)₂N (G^{6A})₂、-S (=O) G⁵、-OC (=O) G⁵、-OC (=O) N (G^{6A})₂、-NHC (=O) G⁶、-OS (=O)₂G⁵、-NHS (=O)₂G⁵及び-C (=O) NHC (=O)₂G⁵である。

(置換基群 (C1) 及び/又は (D1) 中、

G⁵は C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基または C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

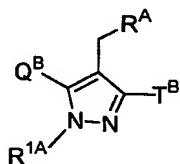
G⁶は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基または C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G^{6A}は保護基、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{6A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)]

で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項 9】 一般式

【化 6】



〔式中、

R^{1A}は水素原子、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

Q^BおよびT^Bはどちらか一方が水酸基であり、他方が-Z^A-A^{rA}〔式中のA^{rA}は下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；Z^Aは-O-、-S-又は-NY^A- (式中のY^Aは水素原子、C₁₋₆アルキル基または保護基である) である〕、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異

種の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基、又は下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい芳香族環状アミノ基であり；

R^A は下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

置換基群 (A 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$ であり；

置換基群 (B 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^{1A}$ 、 $-OG^{2B}$ 、 $-SG^{2B}$ 、 $-N(G^{2B})_2$ 、 $-G^3OG^{4A}$ 、 $-G^3N(G^{4A})_2$ 、 $-C(=O)G^{2A}$ 、 $-C(=O)OG^{2B}$ 、 $-C(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)_2G^{2A}$ 、 $-S(=O)_2OG^{2A}$ 、 $-S(=O)_2N(G^{2B})_2$ 、 $-S(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)G^{1A}$ 、 $-OC(=O)N(G^{2B})_2$ 、 $-NHC(=O)G^{2A}$ 、 $-OS(=O)_2G^{1A}$ 、 $-NHS(=O)_2G^{1A}$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^{1A}$ である。

(置換基群 (A 1) 及び／又は (B 1) 中、

G^{1A} は下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置

換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G^{2A}は水素原子、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G^{2B}は保護基、水素原子、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{2B}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G³は C₁₋₆アルキル基であり；

G^{4A}は下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基であり、但し、G^{4A}が置換基中に複数存在する

場合は同一でも異なってもよい。)

置換基群 (C1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^5$ 、 $-OG^{6A}$ 、 $-SG^{6A}$ 、 $-N(G^{6A})_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^{6A}$ 、 $-C(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ であり;

置換基群 (D1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^{6A}$ 、 $-SG^{6A}$ 、 $-N(G^{6A})_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^{6A}$ 、 $-C(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^{6A})_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^{6A})_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ である。

(置換基群 (C1) 及び/又は (D1) 中、

G^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり;

G^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり;

G^{6A} は保護基、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^{6A} が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)

で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容さ

れる塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその製造中間体に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病合併症等の、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬として有用な、ナトリウム／グルコース共輸送担体に対して阻害作用を有するピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその製造中間体に関するものである。

【0003】

【従来の技術】

グルコースは、生体にとって最も重要なエネルギー源であり、生体内で利用されるために細胞膜を介して細胞に取り込まれる。この細胞膜での取り込みには、糖輸送担体と呼ばれる膜タンパク質が関与している。糖輸送担体は、細胞内外のグルコース濃度差によってグルコースを取り込む促進拡散型糖輸送担体、および細胞内外のイオン濃度差を利用することによりグルコースを取り込むナトリウム／グルコース共輸送担体（SGLT）の2つに大別される（例えば、非特許文献1参照）。SGLTとして、これまで、ヒト小腸には主として高親和性ナトリウム／グルコース共輸送担体であるSGLT1が存在し、ヒト尿細管に主として低親和性ナトリウム／グルコース共輸送担体であるSGLT2が存在することが知られている（例えば、非特許文献2及び3参照）。また、ブタ低親和性ナトリウム／グルコース共輸送担体pSAAAT（例えば、非特許文献4参照）のヒトホモログであるSGLT3が報告されている（例えば、非特許文献5参照）。

【0004】

ヒトSGLT1の先天性異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（例えば、非特許文献8～10参照）、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（例えば、非特許文献11及び12参照）。また、OLETFラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増

加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（例えば、非特許文献13及び14参照）。糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている（例えば、非特許文献15参照）。

【0005】

腎臓の近位尿細管のS1領域にはSGLT2が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に主として関与していることが報告されている（例えば、非特許文献7参照）。

【0006】

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、インスリン感受性増強薬や α -グルコシダーゼ阻害薬などの糖尿病治療薬が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。また、小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる α -グルコシダーゼ阻害薬が食後高血糖改善のために使用されており、その一つであるアカルボースには、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、非特許文献4参照）。しかしながら、 α -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（例えば、非特許文献5参照）、最近における食事の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用が要請されている。

【0007】

また、糖尿病では、マンノースの血中濃度が上昇することが知られており（例えば、非特許文献14参照）、血中マンノース濃度は代謝性疾患における血糖値や中性脂肪と正の相関を示し、HDLコレステロールとは負の相関を示すことが明らかになっている（例えば、非特許文献15参照）。糖尿病ラットの腎糸球体

にはマンノースやフルクトースが蓄積することが知られており、糖尿病性腎症の発症や進展にこれらの糖が関与することが指摘されている（例えば、非特許文献 17 参照）。更には、糖尿病合併症の一因とされるタンパク質の糖化反応において、マンノースおよびフルクトースはグルコースの 5 倍以上のタンパク質糖化能を持つことが示されている（例えば、非特許文献 18 参照）。フルクトースにおいては、細胞内での代謝経路において ATP を多量に消費し、かつ乳酸を形成することから、所謂フルクトース毒性をもたらすことも知られている（例えば、非特許文献 16 参照）。このように、糖尿病は様々な病態を呈し、その悪化は糖尿病合併症に至る危険性がある。糖尿病合併症の発症やその進展阻止のため、近年糖尿病治療において大規模臨床試験が実施され、多くの知見が得られている（例えば、非特許文献 1 及び 2 参照）。また、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究では、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることが示されており、食後高血糖是正の必要性も報告されている（例えば、非特許文献 3 参照）。

【0008】

上述の状況下、SGLT 阻害薬として、ヒト SGLT1 阻害により小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制し、特に食後高血糖の是正に有用な SGLT1 阻害薬、腎臓において過剰なグルコースの再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬が見出されている（例えば、特許文献 1～9 参照）。尿糖排泄促進薬は、過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。また、SGLT 阻害薬は、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。更に、SGLT 阻害薬として知られているフロリジンを用いた研究から、SGLT の阻害により糖の尿中排泄を促進させて血糖が低下し、インシュリン抵抗性が改善されることが確認されている（例えば、非特許文献 7 及び 8 参照）。このように、近年、SGLT を阻害する種々の阻害薬が見出され、糖尿病を始めとした糖・脂質・エネルギー代謝に関連する疾患の治療薬として開発が進められている（例えば、非特許文献 9、10 及び 1

1 参照)。

【0009】

【特許文献1】

国際公開第WO02/098893号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第WO01/16147号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第WO02/053573号パンフレット

【特許文献4】

国際公開第WO02/068439号パンフレット

【特許文献5】

国際公開第WO02/068440号パンフレット

【特許文献6】

国際公開第WO02/36602号パンフレット

【特許文献7】

国際公開第WO02/088157号パンフレット

【特許文献8】

国際公開第WO03/020737号パンフレット

【特許文献9】

特開 2003-12686号公報

【0010】

【非特許文献1】

Graeme I. Bell、外7名, 「Diabetes Care」, 1990年3月, 第13巻, 第3号, p. 198-208

【非特許文献2】

Matthias A. Hediger、外2名, 「Proc. Natl. Acad. Sci. USA」, 1989年8月, 第86巻, p. 5748-5752

【非特許文献3】

Rebecca G. Wells、外5名, 「Am. J. Physiol.」, 1992年9月, 第2

63 卷, p. F459-465

【非特許文献4】

Bryan Mackenzie、外4名, 「J. Biol. Chem.」, 1994年9月, 第26
9 卷, 第36号, p. 22488-22491

【非特許文献5】

GenBank Data Bank, [online], [平成14年3月11日検索], Accession No. AJ133127

【0011】

【非特許文献6】

馬場忠雄、外1名, 「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」, 1998年
, 第19号, p. 552-554

【非特許文献7】

笠原道弘、外2名, 「最新医学」, 1996年1月, 第51巻, 第1号, p.
. 84-90

【非特許文献8】

土屋友房、外1名, 「日本臨牀」, 1997年8月, 第55巻, 第8号, p.
. 2131-2139

【非特許文献9】

金井好克, 「腎と透析」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増刊号, p.
232-237

【非特許文献10】

E.Turk、外4名, 「Nature」, 1991年3月, 第350巻, p. 354-
356

【0012】

【非特許文献11】

Y. Fujita、外5名, 「Diabetologia」, 1998年, 第41巻, p. 145
9-1466

【非特許文献12】

J.Dyer、外5名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997年, 第25巻, p.

479S

【非特許文献13】

J. Dyer、外4名, 「Am. J. Physiol.」, 2002年2月, 第282巻, 第2号, p. G241-G248

【非特許文献14】

Yoshikatsu Kanai、外4名, 「J. Clin. Invest.」, 1994年1月, 第93巻, p. 397-404

【非特許文献15】

Jean-Louis Chiasson、外5名, 「Lancet」, 2002年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072-2077

【0013】

【非特許文献16】

小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, p. 27

【非特許文献17】

Elja Pitkanen, 「Clin. Chim. Acta」, 1996年7月, 第251巻, 第1号, p. 91-103

【非特許文献18】

O. M. Pitkanen、外2名, 「Scand J. Clin. Lab. Invest.」, 1999年12月, 第59巻, 第8号, p. 607-612

【非特許文献19】

王 力寧、他3名, 「日本腎臓学会誌」, 1990年, 第32巻, 第4号, p. 401-408

【非特許文献20】

H. Franklin Bunn、外1名, 「Science」, 1981年7月, 第213巻, p. 222-224

【0014】

【非特許文献21】

R. Gitzelmann、外2名, 「The Metabolic and Molecular Bases of Inherit

ed Disease」, (米国), McGraw-Hill, 1995年, p. 905-934

【非特許文献22】

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993年9月, 第329巻, 第14号, p. 977-986

【非特許文献23】

UK Prospective Diabetes Study Group, 「Lancet」, 1998年9月, 第352巻, 第9131号, p. 837-853

【非特許文献24】

富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001年11月, 第13巻, 第5号, p. 534-542

【非特許文献25】

Luciano Rossetti、外4名, 「J. Clin. Invest.」, 1987年5月, 第79巻, p. 1510-1515

【0015】

【非特許文献26】

Barbara B. Kahn、外4名, 「J. Clin. Invest.」, 1991年2月, 第77巻, p. 561-570

【非特許文献27】

Kenji Arakawa、外7名, 「Br. J. Pharmacol.」, 2001年1月, 第132巻, 第2号, p. 578-586

【非特許文献28】

Masayuki Isaji、外8名, 「FASEB J.」, 2001年3月, 第15巻, 第4号, p. A214

【非特許文献29】

Kenji Katsuno、外7名, 「FASEB J.」, 2001年3月, 第15巻, 第4号, p. A214

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

最近、SGLTファミリーとして、更にナトリウム／グルコース共輸送担体活

性を有するタンパク質（以下SMINTという）をコードする新たな遺伝子が見出された（特願2003-85381号）。そのDNA配列（配列番号1参照）およびアミノ酸配列（配列番号2参照）はSGLT1およびSGLT2と高い相同性を示し、これらの遺伝子を発現させた哺乳細胞はナトリウム依存的な糖取込活性を示した。後述する通り、SMINTはヒトの腎臓及び小腸に多く分布しており、グルコース以外に1, 5-アンヒドログルシトール、フルクトースおよびマンノースを輸送する特性を有していることが確認され、SMINTが1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体として機能していることが判明した。また、腎臓等に1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体が機能的に存在していることが報告されている（例えば、非特許文献19及び20参照）。それ故、SMINT阻害薬は、1, 5-アンヒドログルシトール／フルクトース／マンノース輸送担体に対して阻害作用を示し、糖尿病性腎症等の糖尿病合併症を始めとする、グルコース、フルクトースやマンノースの過剰取り込みに起因する各種疾患の予防、進展阻止又は治療として有用であると考えられる。

【0017】

上述の如く、SGLT1阻害薬、SGLT2阻害薬、SMINT阻害薬などのSGLT阻害薬は、糖尿病や糖尿病合併症を始めとする各種の疾患の予防、進展阻止又は治療に有用な優れた薬剤である。本発明は、SGLTに対して阻害作用を有し、グルコース、フルクトース、マンノース等の過剰取り込みを阻害する（具体的には、小腸での吸収、又は腎臓での再吸収や細胞内取り込みなど）、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する種々の疾患の予防、進展阻止又は治療に有用である、新規な化合物を提供するものである。

【0018】

【非特許文献30】

Toshikazu Yamanouchi、外5名、「Biochim. Biophys. Acta.」, 1996年8月, 第1291号, 第1号, p. 89-95

【非特許文献31】

T. Blasco、外 5 名, 「 J. Membr. Biol. 」, 2000 年 11 月, 第 178 巻, 第 2 号, p. 127-135

【0019】

【課題を解決するための手段】

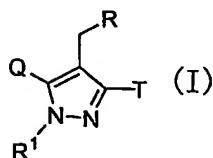
本発明者らは、SGLT 阻害薬を見出すべく鋭意研究した結果、下記一般式 (I) で表されるある種のピラゾール誘導体が、下記の如く SGLT 1、SGLT 2 及び／又は SMINT 阻害作用を発現し、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みを阻害する優れた薬剤であるという知見を得、本発明を成すに至った。

【0020】

即ち、本発明は、

1) 一般式

【化 7】



【0021】

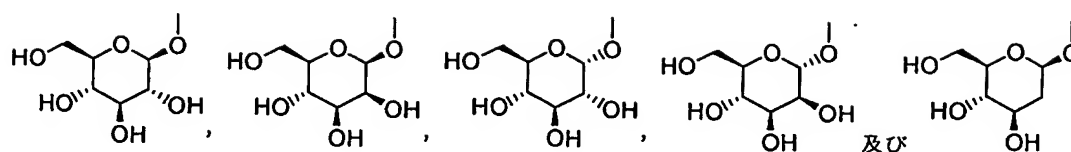
〔式中、

R¹は水素原子、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

QおよびTはどちらか一方が

【0022】

【化8】



【0023】

から選択される基であり、他方が $-Z-Ar$ 〔式中の Ar は下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい C_{6-10} アリール基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり； Z は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NY-$ (式中の Y は水素原子または C_{1-6} アルキル基である)である〕、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい脂環式アミノ基、又は下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい芳香族環状アミノ基であり；

R は下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群(A)から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B)から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

【0024】

置換基群(A)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$ 、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$ であり；

置換基群(B)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^1$ 、 $-OG^2$ 、 $-SG^2$ 、 $-N(G^2)_2$ 、 $-G^3OG^4$ 、 $-G^3N(G^4)_2$ 、 $-C(=O)G^2$ 、 $-C(=O)OG^2$

、 $-C(=O)N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)_2G^2$ 、 $-S(=O)_2OG^2$ 、 $-S(=O)_2N(G^2)_2$ 、 $-S(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)G^1$ 、 $-OC(=O)N(G^2)_2$ 、 $-NHC(=O)G^2$ 、 $-OS(=O)_2G^1$ 、 $-NHS(=O)_2G^1$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^1$ であり；

(上記置換基群 (A) 及び／又は (B) 中、

G^1 は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^2 は水素原子、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^2 が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G^3 は C_{1-6} アルキル基であり；

G^4 は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基であり、但し、 G^4 が置換基中に複数存在する場合

は同一でも異なってもよい。)

【0025】

置換基群 (C) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ であり；

置換基群 (D) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-OG^6$ 、 $-SG^6$ 、 $-N(G^6)_2$ 、 $-C(=O)G^6$ 、 $-C(=O)OG^6$ 、 $-C(=O)N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)_2G^6$ 、 $-S(=O)_2OG^6$ 、 $-S(=O)_2N(G^6)_2$ 、 $-S(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)G^5$ 、 $-OC(=O)N(G^6)_2$ 、 $-NHC(=O)G^6$ 、 $-OS(=O)_2G^5$ 、 $-NHS(=O)_2G^5$ 及び $-C(=O)NHS(=O)_2G^5$ である。

(置換基群 (C) 及び／又は (D) 中、

G^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^6 が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0026】

2) Q が $-Z-Ar^1$ [式中の Ar^1 は下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C_{6-10} アリール基であり；

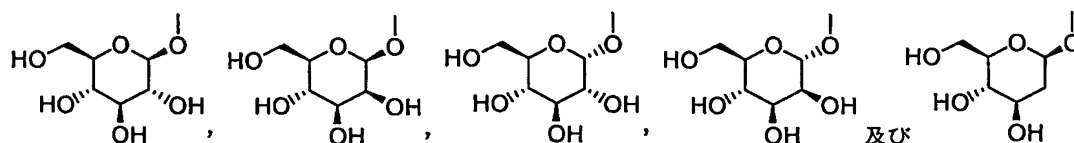
Z は $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NY-$ (式中の Y は水素原子または C_{1-6} アルキル基である) である]、下記置換基群 (A) から選択される同種または異種の基を 1

～3個有していてもよい脂環式アミノ基、又は下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい芳香族環状アミノ基であり；

Tが

【0027】

【化9】



【0028】

から選択される基であり；

Rが下記置換基群 (B) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基であり；

置換基群 (B) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G¹、-OG²、-SG²、-N(G²)₂、-G³OG⁴、-G³N(G⁴)₂、-C(=O)G²、-C(=O)OG²、-C(=O)N(G²)₂、-S(=O)₂G²、-S(=O)₂OG²、-S(=O)₂N(G²)₂、-S(=O)G¹、-OC(=O)G¹、-OC(=O)N(G²)₂、-NHC(=O)G²、-OS(=O)₂G¹、-NHS(=O)₂G¹及び-C(=O)NHS(=O)₂G¹であり；

(上記置換基群 (B) 中、

G¹は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G²は水素原子、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G²が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G³は C₁₋₆アルキル基であり；

G⁴は下記置換基群 (C) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基であり、但し、G⁴が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。）

【0029】

置換基群 (C) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、-G⁵、-OG⁶、-SG⁶、-N(G⁶)₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG⁶、-C(=O)N(G⁶)₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G⁶)₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G⁶)₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵であり；

置換基群 (D) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G⁵、-OG⁶、-SG⁶、-N(G⁶)₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG⁶、-C(=O)N(G⁶)₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G⁶)₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G⁶)₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵である、

(置換基群 (C) 及び／又は (D) 中、

G⁵はC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G⁶は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G⁶が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。）

前記1) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

【0030】

3) 前記1) または2) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

4) ナトリウム／グルコース共輸送担体阻害剤である、前記3) 記載の医薬組成物；

5) 対象疾患がグルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患である、前記3) または4) 記載の医薬組成物；

6) 対象疾患が糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫性疾患、代謝性アシドーシス、シンドロームX、高尿酸血症、痛風及び腎炎からなる群から選択される疾患である、前記5) 記載の医薬組成物；

【0031】

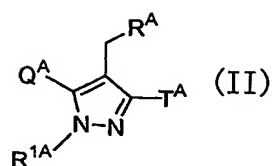
7) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン

酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC 阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる、前記3)~6)の何れかに記載の医薬組成物;

【0032】

8) 一般式

【化10】



【0033】

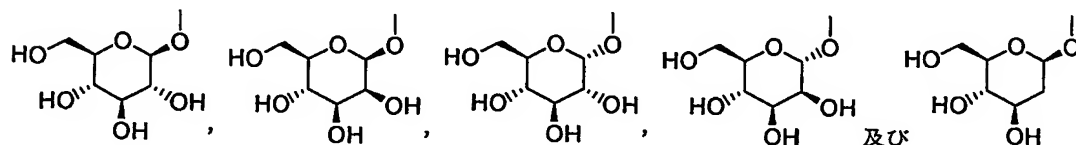
〔式中、

R^{1A} は水素原子、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、下記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

Q^A および T^A はどちらか一方が保護基を有する

【0034】

【化11】



【0035】

から選択される基であり、他方が $-Z^A-Ar^A$ 〔式中の Ar^A は下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{6-10} アリール基、または下記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい C_{1-9} ヘテロアリール基であり； Z^A は $-O-$ 、 $-S-$ 又は

—NYA— (式中のYAは水素原子、C₁₋₆アルキル基または保護基である) である]、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基、又は下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい芳香族環状アミノ基であり；

RAは下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり；

【0036】

置換基群 (A 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、—G^{1A}、—OG^{2B}、—SG^{2B}、—N (G^{2B})₂、—C (=O) G^{2A}、—C (=O) OG^{2B}、—C (=O) N (G^{2B})₂、—S (=O)₂G^{2A}、—S (=O)₂OG^{2A}、—S (=O)₂N (G^{2B})₂、—S (=O) G^{1A}、—OC (=O) G^{1A}、—OC (=O) N (G^{2B})₂、—NHC (=O) G^{2A}、—OS (=O)₂G^{1A}、—NHS (=O)₂G^{1A}及び—C (=O) NHS (=O)₂G^{1A}であり；

置換基群 (B 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、—G^{1A}、—OG^{2B}、—SG^{2B}、—N (G^{2B})₂、—G³OG^{4A}、—G³N (G^{4A})₂、—C (=O) G^{2A}、—C (=O) OG^{2B}、—C (=O) N (G^{2B})₂、—S (=O)₂G^{2A}、—S (=O)₂OG^{2A}、—S (=O)₂N (G^{2B})₂、—S (=O) G^{1A}、—OC (=O) G^{1A}、—OC (=O) N (G^{2B})₂、—NHC (=O) G^{2A}、—OS (=O)₂G^{1A}、—NHS (=O)₂G^{1A}及び—C (=O) NHS (=O)₂G^{1A}である。

(置換基群 (A 1) 及び／又は (B 1) 中、

G^{1A}は下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3

個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

G^{2A}は水素原子、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

G^{2B}は保護基、水素原子、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{2B}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく;

G³はC₁₋₆アルキル基であり;

G^{4A}は下記置換基群 (C1) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基であり、但し、G^{4A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)

【0037】

置換基群 (C1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G⁵、-OG^{6A}、-SG^{6A}、-N(G^{6A})₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG^{6A}、-C(=O)N(G^{6A})₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G^{6A})₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G^{6A})₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵であり;

置換基群 (D1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G⁵、-OG^{6A}、-SG^{6A}、-N(G^{6A})₂、-C(=O)G⁶、-C(=O)OG^{6A}、-C(=O)N(G^{6A})₂、-S(=O)₂G⁶、-S(=O)₂OG⁶、-S(=O)₂N(G^{6A})₂、-S(=O)G⁵、-OC(=O)G⁵、-OC(=O)N(G^{6A})₂、-NHC(=O)G⁶、-OS(=O)₂G⁵、-NHS(=O)₂G⁵及び-C(=O)NHS(=O)₂G⁵である。

(置換基群 (C1) 及び/又は (D1) 中、

G⁵はC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

G⁶は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

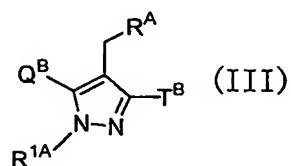
G^{6A}は保護基、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基またはC₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{6A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)

で表されるピラゾール誘導体またはその塩;

【0038】

9) 一般式

【化 12】



【0039】

〔式中、

R^{1A}は水素原子、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

Q^Bおよび T^Bはどちらか一方が水酸基であり、他方が -Z^A-A^{rA}〔式中の A^{rA}は下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、または下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；Z^Aは -O-、-S- 又は -N^{YA}- (式中の Y^Aは水素原子、C₁₋₆アルキル基または保護基である) である〕、下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基、又は下記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい芳香族環状アミノ基であり；

R^Aは下記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有

していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(A1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(B1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

【0040】

置換基群(A1)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、-G^{1A}、-OG^{2B}、-SG^{2B}、-N(G^{2B})₂、-C(=O)G^{2A}、-C(=O)OG^{2B}、-C(=O)N(G^{2B})₂、-S(=O)₂G^{2A}、-S(=O)₂OG^{2A}、-S(=O)₂N(G^{2B})₂、-S(=O)G^{1A}、-OC(=O)G^{1A}、-OC(=O)N(G^{2B})₂、-NHC(=O)G^{2A}、-OS(=O)₂G^{1A}、-NHS(=O)₂G^{1A}及び-C(=O)NHS(=O)₂G^{1A}であり;

置換基群(B1)はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、-G^{1A}、-OG^{2B}、-SG^{2B}、-N(G^{2B})₂、-G³OG^{4A}、-G³N(G^{4A})₂、-C(=O)G^{2A}、-C(=O)OG^{2B}、-C(=O)N(G^{2B})₂、-S(=O)₂G^{2A}、-S(=O)₂OG^{2A}、-S(=O)₂N(G^{2B})₂、-S(=O)G^{1A}、-OC(=O)G^{1A}、-OC(=O)N(G^{2B})₂、-NHC(=O)G^{2A}、-OS(=O)₂G^{1A}、-NHS(=O)₂G^{1A}及び-C(=O)NHS(=O)₂G^{1A}である。

(置換基群(A1)及び/又は(B1)中、

G^{1A}は下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、下記置換基群(C1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群(D1)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC₁₋₉ヘテロアリール基であり;

G^{2A}は水素原子、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり；

G^{2B}は保護基、水素原子、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルケニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₆アルキニル基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₃₋₈シクロアルキル基、下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₆₋₁₀アリール基、下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基、または下記置換基群 (D 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり、但し、G^{2B}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよく；

G³は C₁₋₆アルキル基であり；

G^{4A}は下記置換基群 (C 1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい C₁₋₆アルキル基であり、但し、G^{4A}が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。))

【0041】

置換基群 (C 1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、-G⁵、-O

G^{6A} 、 $-S G^{6A}$ 、 $-N (G^{6A})_2$ 、 $-C (=O) G^6$ 、 $-C (=O) O G^{6A}$ 、 $-C (=O) N (G^{6A})_2$ 、 $-S (=O)_2 G^6$ 、 $-S (=O)_2 O G^6$ 、 $-S (=O)_2 N (G^{6A})_2$ 、 $-S (=O) G^5$ 、 $-O C (=O) G^5$ 、 $-O C (=O) N (G^{6A})_2$ 、 $-N H C (=O) G^6$ 、 $-O S (=O)_2 G^5$ 、 $-N H S (=O)_2 G^5$ 及び $-C (=O) N H S (=O)_2 G^5$ であり；

置換基群 (D1) はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $-G^5$ 、 $-O G^{6A}$ 、 $-S G^{6A}$ 、 $-N (G^{6A})_2$ 、 $-C (=O) G^6$ 、 $-C (=O) O G^{6A}$ 、 $-C (=O) N (G^{6A})_2$ 、 $-S (=O)_2 G^6$ 、 $-S (=O)_2 O G^6$ 、 $-S (=O)_2 N (G^{6A})_2$ 、 $-S (=O) G^5$ 、 $-O C (=O) G^5$ 、 $-O C (=O) N (G^{6A})_2$ 、 $-N H C (=O) G^6$ 、 $-O S (=O)_2 G^5$ 、 $-N H S (=O)_2 G^5$ 及び $-C (=O) N H S (=O)_2 G^5$ である。

(置換基群 (C1) 及び/又は (D1) 中、

G^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^6 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり；

G^{6A} は保護基、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{2-9} ヘテロシクロアルキル基または C_{1-9} ヘテロアリール基であり、但し、 G^{6A} が置換基中に複数存在する場合は同一でも異なってもよい。)]

で表されるピラゾール誘導体またはその塩等に関するものである。

【0042】

本発明において、 C_{1-6} アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。 C_{2-6} アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニ

ル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C₂₋₆アルキニル基とは、エチニル基、2-プロピニル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。C₃₋₈シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基またはシクロオクチル基をいう。C₆₋₁₀アリール基とは、フェニル基またはナフチル基をいう。C₂₋₉ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1~2個結合部位以外の環内に含む3~8員環のヘテロシクロアルキル基、又はシクロヘキサン環、ベンゼン環、ピリジン環等の脂肪族又は芳香族の炭素環又は複素環が縮合した5又は6員環の上記ヘテロシクロアルキル基をいう。C₁₋₉ヘテロアリール基とは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1~4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環のヘテロアリール基、又はベンゼン環、ピラゾール環、ピリジン環等の5又は6員環の芳香族の炭素環又は複素環が縮合した上記ヘテロアリール基をいう。脂環式アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、1,2-ジヒドロピリジン-1-イル基、1,4-ジヒドロピリジン-1-イル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を環内に有していてもよく、不飽和結合を1又は2個有していてもよい、3~8員環の脂肪族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基、2-ピリドン-1-イル基、4-ピリドン-1-イル基、2-オキソ-2H-ピリミジン-1-イ

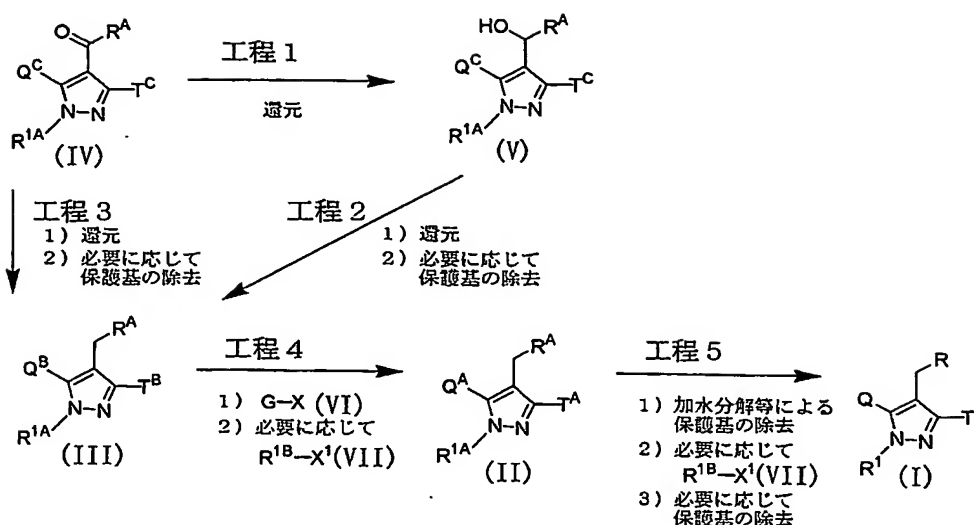
ル基、2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル基、2-オキソ-6H-ピリダジン-1-イル基、6-オキソ-6H-[1, 2, 4, 5]-テトラジン-1-イル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1~3個環内に有していてもよく、置換基としてオキシ基を有する場合のある、5又は6員環の芳香族環状アミノ基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、ベンジルオキシカルボニル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。チオール基の保護基とは、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリフェニルメチル基、メトキシメチル基、アセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、ベンジルオキシカルボニル基、エチルアミノカルボニル基等の一般的に有機合成反応において用いられるチオール基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基、メチル基、エチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。

【0043】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

【0044】

【化 13】



【0045】

〔式中の Q^C 及び T^C はどちらか一方が保護基を有する水酸基であり、他方が -Z^A-A^r^A (式中の A^r^A 及び Z^A は前記と同じ意味をもつ)、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい脂環式アミノ基、又は前記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい芳香族環状アミノ基であり；G は水酸基に保護基を有する、β-D-グルコピラノシルオキシ基、β-D-マンノピラノシルオキシ基、α-D-グルコピラノシルオキシ基、α-D-マンノピラノシルオキシ基、β-D-2-デオキシグルコピラノシルオキシ基および α-D-2-デオキシグルコピラノシルオキシ基から選択される基であり；X は臭素原子等の脱離基であり；X¹ はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり；R¹B は前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₁₋₆ アルキル基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₆ アルケニル基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₆ アルキニル基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₃₋₈ シクロアルキル基、前記置換基群 (B 1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₆₋₁₀ アリール基、前記置換基群 (A 1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₂₋₉ ヘテロシク

ロアルキル基、または前記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C₁₋₉ヘテロアリール基であり; R、R¹、R^{1A}、R^A、Q、Q^A、Q^B、T、T^Aおよび T^Bは前記と同じ意味をもつ]

【0046】

工程 1

前記一般式 (I V) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (V) で表される化合物を製造することができる。用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、メタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78℃~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30分~1日間である。

【0047】

工程 2

前記一般式 (V) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素末等のパラジウム系触媒を用いて水素雰囲気下接触還元し、或いは無溶媒又は不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸及びトリフルオロホウ素ジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、トリエチルシリルハライド等の還元剤を用いて還元し、必要に応じて水酸基の保護基を常法に従い除去することにより本発明の前記一般式 (I I I) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78℃~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30分~1日間である。また、トリエチルシリルハライド等の還元剤を用いた還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30分~1日間である。水酸基の保護基の除去は、常法に従

い種々の方法にて実施でき、その保護基がベンジル基である場合、例えば、トリフルオロ酢酸及びジメチルスルフィドの水溶液中、通常 0℃～還流温度で 30 分間～1 日間反応させることにより実施できる。

【0048】

工程 3

前記一般式 (I V) で表される化合物を、無溶媒又は不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸及びトリフルオロホウ素ジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、トリエチルシリルハライド等の還元剤を用いて還元後、必要に応じて水酸基の保護基を常法に従い除去することにより本発明の前記一般式 (I I I) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分～1 日間である。

【0049】

工程 4

前記一般式 (I I I) で表されるピラゾール誘導体を前記一般式 (V I) で表される糖供与体を用いて、水と不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムブロミド、テトラ (n-ブチル) アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下に配糖化させ、必要に応じて、前記一般式 (V I I) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に N-アルキル化させることにより本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。配糖化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分～1 日間である。N-アルキル化反応において用いられる溶媒とし

ては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。また、得られた前記一般式 (I I) で表される化合物は、常法に従いその塩に変換した後、工程5において使用することもできる。

【0050】

工程5

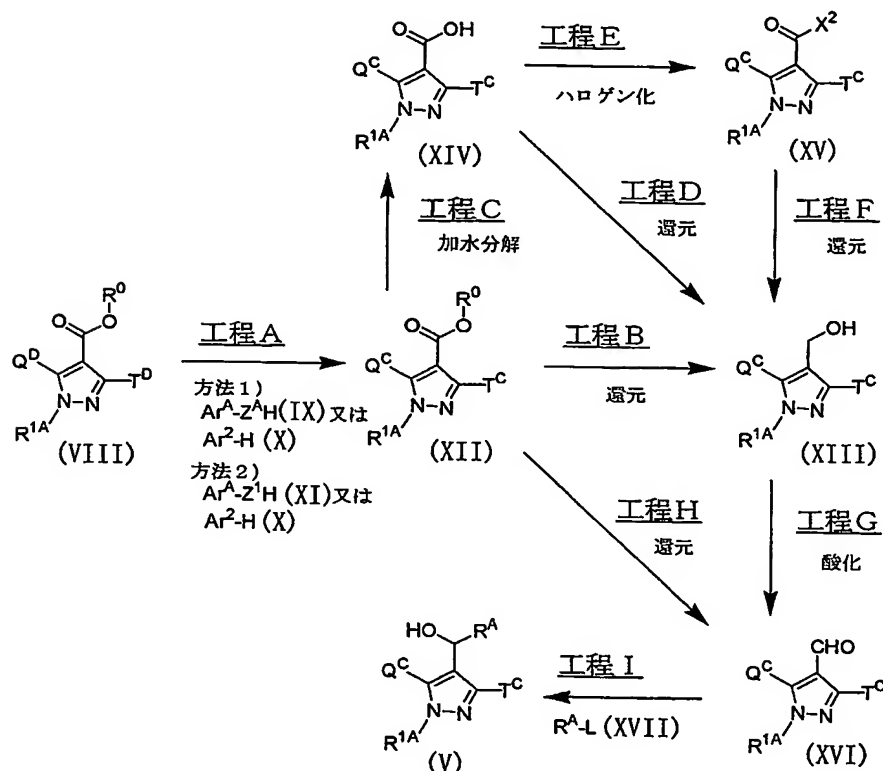
前記一般式 (I I) で表される化合物をアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い、糖部分等の保護基を除去した後、必要に応じ、前記一般式 (V I I) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化させ、更に糖部分以外に保護基を有する場合は、有機合成において一般的に使用される方法に従い、脱保護させることにより、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。N-アルキル化反応において用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0051】

前記製造方法において出発物質として用いられる、本発明の前記一般式 (V) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

【0052】

【化14】



【0053】

[式中の Q^D 及び T^D はどちらか一方が保護基を有する水酸基であり、他方がハロゲン原子であり； R^0 は C_{1-6} アルキル基であり； Ar^2 は前記置換基群 (A1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基、又は前記置換基群 (B1) から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよい芳香族環状アミノ基であり； L は $MgBr$ 、 $MgCl$ 、 MgI 、 ZnI 、 $ZnBr$ 、 $ZnCl$ 又はリチウム原子であり； X^2 は臭素原子、塩素原子等のハロゲン原子であり； Z^1 は $-NY^A-$ (式中の Y^A は水素原子、 C_{1-6} アルキル基または保護基である) であり； Ar^A 、 R^{1A} 、 R^A 、 Q^C 、 T^C および Z^A は前記と同じ意味をもつ]

【0054】

工程 A

前記一般式 (V I I I) で表される化合物を、方法 1) 前記一般式 (I X) 又は (X) で表される化合物と、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下又は非存在下に縮合させるか、或いは方法 2) 前記一般式 (X I) 又は (X) で表される化合物と、不活性溶媒中、炭酸セシウム、ナトリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム等の触媒と 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチルなどの配位子を用いて縮合させることにより前記一般式 (X I I) で表される化合物を製造することができる。方法 1 に用いられる不活性溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルアセトアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。また、方法 2 に用いられる不活性溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルアセトアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

【0055】

工程 B

前記一般式 (X I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式 (X I I I) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0056】

工程 C

前記一般式 (X I I) で表される化合物をアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い処理することにより、前記一般式 (X I V)

で表される化合物を製造することができる。加水分解反応において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0057】

工程D

前記一般式(XIV)で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、ボラン-ジメチルスルフィド複合体、ボラン-テトラヒドロフラン複合体等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式(XIII)で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常-78℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

【0058】

工程E

前記一般式(XIV)で表される化合物を、無溶媒又は不活性溶媒中、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、フルオロ硫酸等の酸ハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより前記一般式(XV)で表される化合物を製造することができる。ハロゲン化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常-78℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

【0059】

工程F

前記一般式 (X V) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (X I I I) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

【0060】

工程 G

前記一般式 (X I I I) で表される化合物を、スワン酸化等のジメチルスルホキシドを用いた酸化、或いは、不活性溶媒中、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等を用いたクロム酸酸化、又は二酸化マンガン等の酸化剤を用いた酸化を行うことにより前記一般式 (X V I) で表される化合物を製造することができる。上記酸化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

【0061】

工程 H

前記一般式 (X I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化トリイソプロポキシアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (X V I) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

【0062】

工程 I

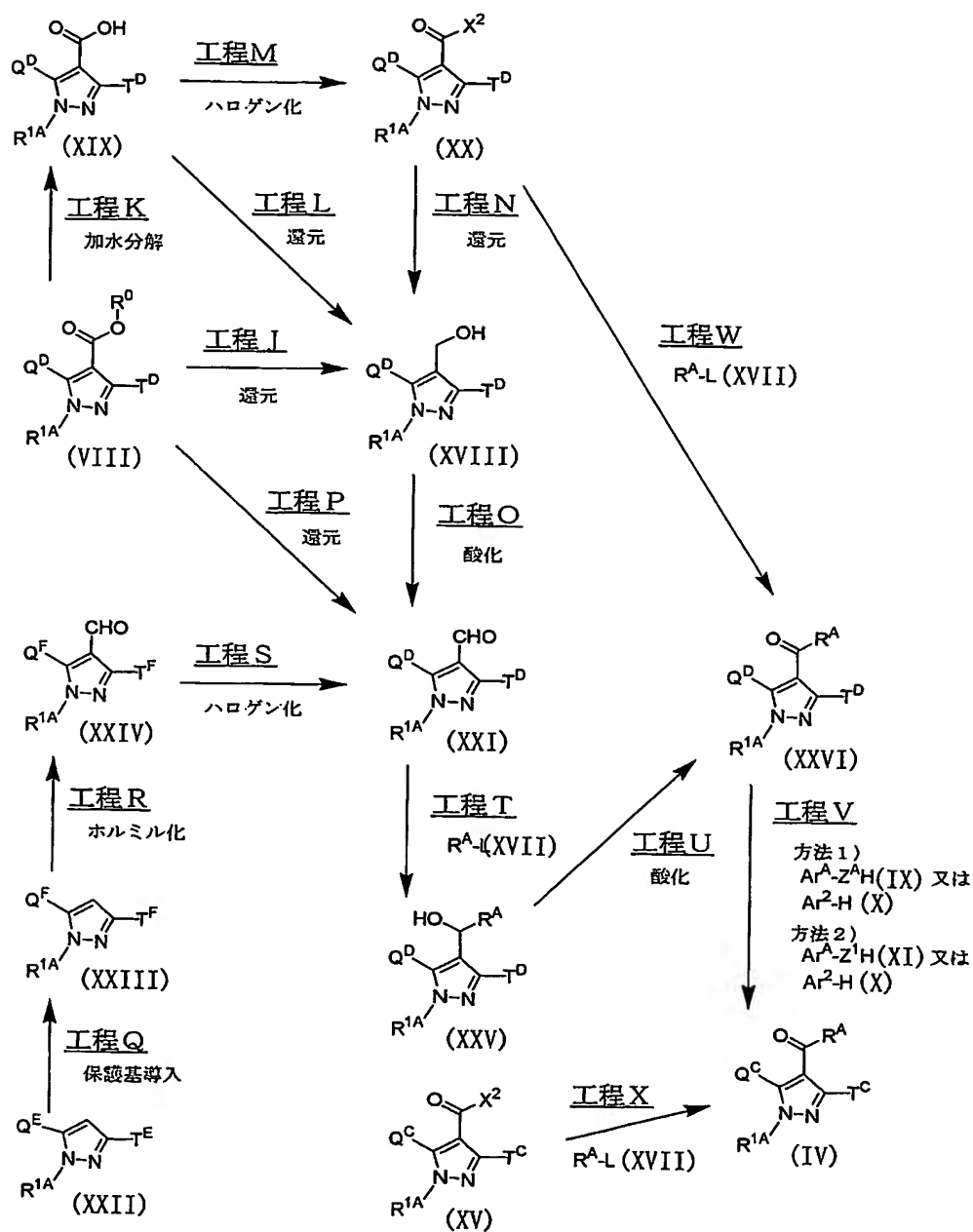
前記一般式 (XVI) で表される化合物と前記一般式 (XVII) で表されるグリニャール試薬、Reformatsky 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (V) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78°C ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

【0063】

前記製造方法において出発物質として用いられる、本発明の前記一般式 (IV) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

【0064】

【化 1 5】



【 0 0 6 5 】

〔式中の Q^E 及び T^E はどちらか一方が水酸基であり、他方が水素原子であり； Q^F 及び T^F はどちらか一方が保護基を有する水酸基であり、他方が水素原子であり； Ar^A 、 Ar^2 、 L 、 R^{1A} 、 R^0 、 RA 、 Q^C 、 Q^D 、 TC 、 TD 、 X^2 、 Z^A および Z^1 は前記と同じ意味をもつ〕

【 0 0 6 6 】

工程 J

前記一般式 (V I I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式 (X V I I I) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

【0067】

工程 K

前記一般式 (V I I I) で表される化合物をアルカリ加水分解等の有機合成において一般的に使用される方法に従い処理することにより、前記一般式 (X I X) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化カリウムなどを挙げることができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

【0068】

工程 L

前記一般式 (X I X) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、ボラン-ジメチルスルフィド複合体、ボラン-テトラヒドロフラン複合体等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (X V I I I) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

【0069】

工程M

前記一般式 (X I X) で表される化合物を、無溶媒又は不活性溶媒中、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、フルオロ硫酸等の酸ハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより前記一般式 (X X) で表される化合物を製造することができる。ハロゲン化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

【0070】

工程N

前記一般式 (X X) で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (X V I I I) で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

【0071】

工程O

前記一般式 (X V I I I) で表される化合物を、スワン酸化等のジメチルスルホキシドを用いた酸化、或いは、不活性溶媒中、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等を用いたクロム酸酸化、又は二酸化マンガン等の酸化剤を用いた酸化を行うことにより前記一般式 (X X I) で表される化合物を製造することができる。上記酸化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分 ~ 1 日間である。

ある。

【0072】

工程P

前記一般式(VIII)で表される化合物を、不活性溶媒中、水素化トリイソプロポキシアリミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式(XXI)で表される化合物を製造することができる。還元反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

【0073】

工程Q

前記一般式(XXII)で表される化合物を、水と不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基及びベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド、ベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムブロミド等の相間移動触媒の存在下に、ベンジルブロミド、クロロメチルメチルエーテル等の水酸基の保護化試薬を用いて水酸基に保護基を導入することにより前記一般式(XXIII)で表される化合物を製造することができる。導入反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0°C ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

【0074】

工程R

前記一般式(XXIII)で表される化合物をオキシ塩化リン及びN,N-ジメチルホルムアミドを用いたVilsmeier反応等によりホルミル化することにより前記一般式(XXIV)で表されるピラゾールアルデヒド誘導体を製造することができる。ホルミル化反応において用いられる溶媒としては、例えば、

N, N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0075】

工程 S

前記一般式 (XXIV) で表される化合物を、不活性溶媒中、n-ブチルリチウム等の塩基で処理後、臭素、ヨウ素等のハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより前記一般式 (XXI) で表される化合物を製造することができる。ホルミル基は、必要に応じてジメチルアセタール、1, 3-ジオキソラン等に誘導し、ハロゲン化後に脱保護してもよい。ハロゲン化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分～1 日間である。

【0076】

工程 T

前記一般式 (XXI) で表される化合物と前記一般式 (XVII) で表されるグリニャール試薬、Reformatsky 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (XXV) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0077】

工程 U

前記一般式 (XXV) で表される化合物を、スワン酸化等のジメチルスルホキシドを用いた酸化、或いは、不活性溶媒中、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等を用いたクロム酸酸化、又は二酸化マンガン等の酸化剤を用いた酸化を行うことにより前記一般式 (XXVI) で表される化合物を製造す

ることができる。上記酸化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78°C ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

【0078】

工程V

前記一般式 (XXVI) で表される化合物を、方法1) 前記一般式 (IX) 又は (X) で表される化合物と、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下又は非存在下に縮合させるか、或いは方法2) 前記一般式 (XI) 又は (X) で表される化合物と、不活性溶媒中、炭酸セシウム、ナトリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム等の触媒と2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチルなどの配位子を用いて縮合させることにより前記一般式 (IV) で表される化合物を製造することができる。方法1に用いられる不活性溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルアセトアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。また、方法2に用いられる不活性溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルアセトアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0079】

工程W

前記一般式 (XX) で表される化合物と前記一般式 (XVII) で表されるグリニャール試薬、Reformatsky試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (XXVI) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラ

ヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78°C ～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0080】

工程 X

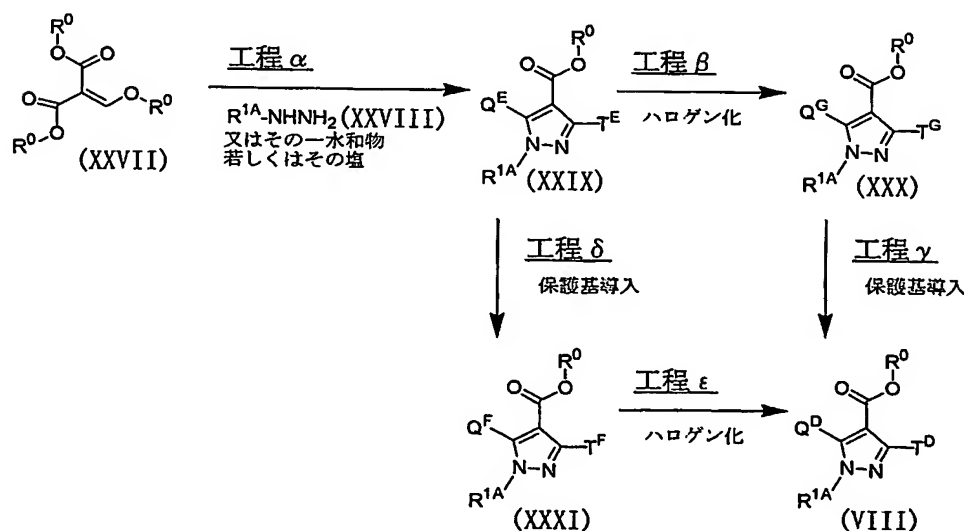
前記一般式 (XV) で表される化合物と前記一般式 (XVII) で表されるグリニャール試薬、Reformatsky 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (IV) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、たとえば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78°C ～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0081】

前記製造方法において出発物質として用いられる、本発明の前記一般式 (VII) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

【0082】

【化16】



【0083】

[式中の Q^{G} 及び T^{G} はどちらか一方が水酸基であり、他方がハロゲン原子であり； R^0 、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 Q^{D} 、 Q^{E} 、 Q^{F} 、 T^{D} 、 T^{E} および T^{F} は前記と同じ意味をもつ]

【0084】

工程 α

前記一般式 (XXVII) で表される化合物を前記一般式 (XXVIII) で表されるヒドラジン化合物又はその水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させることにより前記一般式 (XXIX) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド、エタノール、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、ナトリウムエトキシド等を挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0085】

工程 β

前記一般式 (XXIX) で表される化合物を、不活性溶媒中、スルフリルクロリド、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド等のハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより前記一般式 (XXX) で表される化合物を製造することができる。ハロゲン化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0086】

工程 γ

前記一般式 (XXX) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下に、ベンジルブロミド、クロロメチルメチルエーテル等の水酸基の保護化試薬を用いて水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 (VIIII) で表される化合物を製造することができる。導入反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N-

ジメチルホルムアミド、エタノール、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、イミダゾールなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間～1 日間である。

【0087】

工程 δ

前記一般式 (XXIX) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下に、ベンジルブロミド、クロロメチルメチルエーテル等の水酸基の保護化試薬を用いて水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 (XXXI) で表される化合物を製造することができる。導入反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド、エタノール、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸ナトリウム、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、イミダゾールなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間～1 日間である。

【0088】

工程 ε

前記一般式 (XXXI) で表される化合物を、不活性溶媒中、n-ブチルリチウム等の塩基で処理後、臭素、ヨウ素等のハロゲン化試薬を用いてハロゲン化することにより前記一般式 (VII I) で表される化合物を製造することができる。ハロゲン化反応において用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 -78℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間～1 日間である。

【0089】

本発明の前記一般式 (III I) で表される化合物には、幾つかの互変異性体 (

ピラズロン誘導体等)が存在するが、前記一般式 (I I I) で表される化合物には何れの化合物も含まれる。また、その原料物質においても幾つかの互変異性体 (ピラズロン誘導体等) が存在する場合があります、その存在条件等により変化する。

【0090】

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

【0091】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラズール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

【0092】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグには、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0093】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラズール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス (Z) 体の化合物またはトランス (E) 体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

【0094】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ、マンノピラノシルオキシ及び2-デオキシグルコピラノシルオキシの糖部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。また、回転障害を有する化合物においては、2種類の回転異性体が存在するが、本発明においてはいずれの回転異性体を使用してもよく、それらの回転異性体の混合物であっても構わない。

【0095】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、対応するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式 (I) で表される化合物における水酸基、アミノ基およびスルホンアミド基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C₂-20アシル基、C₁-6アルコキシ (C₂-7アシル) 基、C₂-7アルコキシカルボニル (C₂-7アシル) 基、C₂-7アルコキシカルボニル基、C₁-6アルコキシ (C₂-7アルコキシカルボニル) 基、ベンゾイル基、(C₂-7アシルオキシ) メチル基、1- (C₂-7アシルオキシ) エチル基、(C₂-7アルコキシカルボニル) オキシメチル基、1- [(C₂-7アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基、(C₃-7シクロアルキル) オキシカルボニルオキシメチル基、1- [(C₃-7シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基、各種アミノ酸、リン酸誘導体又はケイ皮酸誘導体と縮合したエステル基等を挙げることができ、アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C₂-7アシル基、C₁-6アルコキシ (C₂-7アシル) 基、C₂-7アルコキシカルボニル (C₂-7アシル) 基、C₂-7アルコキシカルボニル基、C₁-6アルコキシ (C₂-7アルコキシカルボニル) 基、ベンゾイル基、(C₂-7アシルオキシ) メチル基、1- (C₂-7アシルオキシ) エチル基、(C₂-7アルコキシカルボニル) オキシメチル基、1- [(C₂-7アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基、(C₃-7シクロアルキル) オキシカルボニルオキ

シメチル基、1-[(C₃₋₇シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基、各種アミノ酸と縮合したアミド基等を挙げることができ、スルホンアミド基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、(C₂₋₇アシルオキシ) メチル基、1-(C₂₋₇アシルオキシ) エチル基、(C₂₋₇アルコキシカルボニル) オキシメチル基、1-[(C₂₋₇アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基、(C₃₋₇シクロアルキル) オキシカルボニルオキシメチル基、1-[(C₃₋₇シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基等を挙げることができる。C₂₋₇アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいい、C₂₋₂₀アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基等の炭素数2~20の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アシル) 基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基(以下、C₁₋₆アルコキシ基という)で置換された上記C₂₋₇アシル基をいい、C₂₋₇アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基、及びシクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の3~6員環のシクロアルキル基を有する環状のアルコキシカルボニル基をいい、C₂₋₇アルコキシカルボニル(C₂₋₇アシル) 基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換され

た上記C₂₋₇アシル基をいい、C₁₋₆アルコキシ(C₂₋₇アルコキシカルボニル)基とは、上記C₁₋₆アルコキシ基で置換された上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基をいい、(C₂₋₇アシルオキシ)メチル基とは、上記C₂₋₇アシル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-(C₂₋₇アシルオキシ)エチル基とは、上記C₂₋₇アシル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいい、(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシメチル基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C₂₋₇アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基とは、上記C₂₋₇アルコキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。また、(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニル基とは、前記C₃₋₇シクロアルキル基を有するエステル基をいい、(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基とは、上記(C₃₋₇シクロアルキル)オキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基、ガラクトピラノシル基等の糖残基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基等の糖部分の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましい。

【0096】

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、例えば、下記の如くSGLT阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT阻害作用を示した。それ故、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、腎臓におけるグルコース、マンノース及び／又はフルクトースの再吸収又は細胞内取り込みを顕著に抑制し、或いは小腸からこれらの糖吸収を阻害して血糖値の上昇を顕著に抑制することができる。従って、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、例えば、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫性疾患、代謝性アシドーシス、シンドロームX、

高尿酸血症、痛風、腎炎等のグルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止または治療薬として有用であり、特に、高血糖症に起因する疾患の予防、進展阻止または治療薬として有用である。

【0097】

また、本発明の化合物は、その他の薬剤と適宜組み合わせて使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール (D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (advanced glycation end products) 生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッドジペプチダーゼ (N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimocromol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニスト、ア

シルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

【0098】

本発明の化合物と上記の薬剤を 1 種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

【0099】

本発明の化合物は、1 種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する他の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

【0100】

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

【0101】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 γ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α/γ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベキサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また末梢におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0102】

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の α -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の α -アミラーゼ阻害薬、SGLT1阻害薬等が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、

耐糖能異常、糖尿病合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0103】

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは末梢におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0104】

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病合併症の処置に好ましく、また膵臓 β 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0105】

SGLT2阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/053573公報、WO02/064606公報、WO02/068439公報、WO02/068440公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2阻害薬は、特には糖尿病、耐糖能異

常、糖尿病合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0106】

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0107】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-3682.96等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

【0108】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病合併症の処置に好ましい。

【0109】

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病合併症の処置に好ましい。

【0110】

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病合併症の処置に好ましい。

【0111】

γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF-κB阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル

酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病合併症の処置に好ましい。

【0112】

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0113】

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフ

イブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

【0114】

β_3 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における β_3 -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

【0115】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283

546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

【0116】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

【0117】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト (特に5HT_{2C}-アゴニスト)、ノ

ルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 α_1 -アドレナリン受容体アゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニスト、 L -ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 α -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモニアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシ、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストと

しては、リモナバント等が挙げられ、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 H_3 -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

【0118】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0119】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-

660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特には糖尿病合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0120】

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特には糖尿病合併症、高血圧の処置に好ましい。

【0121】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

【0122】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、ト

リアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- α 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特には糖尿病合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

【0123】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロバミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリベキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高血圧の処置に好ましい。

【0124】

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にはアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

【0125】

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズブロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

【0126】

例えば、他の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 γ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- κ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- α -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-12

8、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。同様に、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群よ

り選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、SGLT2阻害薬、 β_3 -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。

【0127】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、外用剤（例えば、経皮吸収製剤）、注射剤、座剤、液剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物は、徐放性製剤や腸溶性製剤であっても構わない。

【0128】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤、増粘剤、ゲル化剤、硬化剤、吸収剤、粘着化剤、弾性剤、可塑剤、コーティング剤、徐放化剤、抗酸化剤、遮光剤、帯電防止剤、芳香剤、甘味剤、香味剤、着色剤、無痛化剤などの医薬品添加物を用いて適宜混合、希釈又は溶解した後、更には被膜等を施し、常法に従い製剤化することにより製造することができる。また、他の薬剤と組合わせて使用する場

合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

【0129】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、他の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、他の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

【0130】

【発明の実施の形態】

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【0131】

参考例1

3-ヒドロキシ-1-イソプロピルピラゾール-4-カルボン酸エチル

ナトリウムエトキシド(23g)のエタノール(150mL)溶液にエトキシメチレンマロン酸ジエチル(32.7g)とイソプロピルヒドラジン(11.2g)を室温に加え、80℃で4時間攪拌し、さらに100℃で2時間攪拌した。反応混合物を2mol/L塩酸(300mL)に注ぎ、飽和食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/5)にて精製することにより標記化合物10.5gを得た。

【0132】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.35 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.48 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 4.20-4.40 (3H, m), 7.60 (1

H, s)

【0133】

参考例 2

5-ブromo-3-ヒドロキシ-1-イソプロピルピラゾール-4-カルボン酸エチル

3-ヒドロキシ-1-イソプロピルピラゾール-4-カルボン酸エチル (10.5 g) を塩化メチレン (100 mL) に溶解し、氷冷攪拌下 N-ブromoこはく酸イミド (14.1 g) を加え、室温にて 6 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5) にて精製することにより標記化合物 5.9 g を得た。

【0134】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.39 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.44 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.60-4.80 (1H, m), 8.34 (1H, s)

【0135】

参考例 3

3-ベンジルオキシ-5-ブromo-1-イソプロピルピラゾール-4-カルボン酸エチル

5-ブromo-3-ヒドロキシ-1-イソプロピルピラゾール-4-カルボン酸エチル (5.8 g) と炭酸カリウム (3.5 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に懸濁させ、氷冷攪拌下ベンジルブロミド (2.76 mL) を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5) にて精製することにより標記化合物 7.7 g を得た。

【0136】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.42 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.6

0-4.80 (1H, m), 5.32 (2H, s), 7.20-7.60 (5H, m)

【0137】

参考例 4

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1-イソプロピルピラゾール-4-カルボン酸

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1-イソプロピルピラゾール-4-カルボン酸エチル (7.7 g) を 1, 4-ジオキサン (19 mL) に懸濁させ、20% 水酸化ナトリウム水溶液 (19 mL) を加え、100℃にて8時間攪拌した。放冷後、反応混合物を 2 mol/L 塩酸 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 4.6 g を得た。

【0138】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.43 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 4.60-4.85 (1H, m), 5.34 (2H, s), 7.20-7.65 (5H, m)

【0139】

参考例 5

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-ヒドロキシメチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1-イソプロピルピラゾール-4-カルボン酸 (4.6 g) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、氷冷攪拌下ボラン-テトラヒドロフラン錯体、1Mテトラヒドロフラン溶液 21 mL を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水 50 mL を滴下した。続いて 1 mol/L 塩酸 (20 mL) を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/5) にて精製することにより標記化合物 3.0 g を得た。

【0140】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.41 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.51 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.43 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.50-4.68 (1H, m), 5.25 (2H, s), 7.20-7.60 (5H, m)

【0141】

参考例 6

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-ホルミル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-ヒドロキシメチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール (3.0 g) を塩化メチレン (30 mL) に溶解し、室温攪拌下二酸化マンガン (4 g) を加え、50℃にて1時間攪拌した。不溶物をろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより標記化合物 2.7 g を得た。

【0142】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.44 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 4.55-4.75 (1H, m), 5.34 (2H, s), 7.20-7.60 (5H, m), 9.75 (1H, s)

【0143】

参考例 7

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-[ヒドロキシ(4-メトキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-ホルミル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.7 g) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、室温攪拌下4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (0.5 mL/L、4.3 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に少量の飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、アミノプロピルシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: テトラヒドロフラン) にて精製することにより標記化合物 0.6 g を得た。

【0144】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.40 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.65 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.45-4.65 (1H, m), 5.15-5.35 (2H, m), 5.66 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.83 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),

7.20-7.45 (7H, m)

【0145】

参考例 8

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-[ヒドロキシ(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール

対応する原料物質を用いて、参考例 7 と同様の方法にて標記化合物を製造した。

【0146】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.39 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.40 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.05 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.45-4.65 (1H, m), 5.15-5.35 (2H, m), 5.91 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.40 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.42 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.15-7.45 (6H, m)

【0147】

参考例 9

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-[ヒドロキシ(4-メトキシフェニル)メチル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.6 g) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、室温攪拌下二酸化マンガン (0.5 g) を加え、50℃にて1時間攪拌した。不溶物をろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (0.4 g) を得た。

【0148】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.47 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.15-7.40 (5H, m), 7.81 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

【0149】

参考例 10

3-ベンジルオキシ-5-ブロモ-1-イソプロピル-4-(2,4-ジメトキシ

シベンゾイル) - 1H-ピラゾール

対応する原料物質を用いて、参考例 9 と同様の方法にて標記化合物を製造した。

【0150】

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.45 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.61 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.65-4.85 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 8.6Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.18-7.30 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

【0151】

参考例 11

3-ベンジルオキシ-1-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-5-フェノキシ-1H-ピラゾール

3-ベンジルオキシ-5-ブromo-1-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-1H-ピラゾール (43 mg)、フェノール (14 mg)、炭酸カリウム (21 mg) を N, N-ジメチルアセトアミド (5 mL) に懸濁させ、還流下 2 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) にて精製することにより標記化合物 (24 mg) を得た。

【0152】

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.42 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.40-4.55 (1H, m), 5.31 (2H, s), 6.79 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.10-7.45 (7H, m), 7.67 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

【0153】

参考例 12

3-ベンジルオキシ-4-(2, 4-ジメトキシベンゾイル)-1-イソプロピル-5-(4-メトキシフェノキシ)-1H-ピラゾール

対応する原料物質を用いて、参考例 11 と同様の方法にて標記化合物を製造した。

【0154】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.40 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.58 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.35-4.55 (1H, m), 5.25 (2H, s), 6.25 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.37 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.66-6.85 (4H, m), 7.10-7.38 (6H, m)

【0155】

参考例 13

3-ベンジルオキシ-4-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-1-イソプロピル-5-ピペリジノ-1H-ピラゾール

対応する原料物質を用いて、参考例 11 と同様の方法にて標記化合物を製造した。

【0156】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.40 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.45-1.75 (6H, m), 2.95-3.25 (4H, m), 3.64 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.65-4.88 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.45 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

【0157】

参考例 14

3-ベンジルオキシ-4-(2,4-ジメトキシベンゾイル)-1-イソプロピル-5-ピラゾリル-1H-ピラゾール

対応する原料物質を用いて、参考例 11 と同様の方法にて標記化合物を製造した。

【0158】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.42 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.62 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.20-4.45 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.26 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.39 (

^1H , dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.5Hz), 7.10-7.30 (5H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

【0159】

参考例 15

1-イソプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-フェノキシ-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

水素化ホウ素ナトリウム (10 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) に懸濁し、氷冷攪拌下 3-ベンジルオキシ-1-イソプロピル-4-(4-メトキシベンゾイル)-5-フェノキシ-1H-ピラゾール (24 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液を滴下した。室温にて 3 時間攪拌し、反応混合物中に 10% クエン酸水溶液 1 mL を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をエタノール (5 mL) に溶解し、氷冷攪拌下 10% パラジウム炭素末を加えた後、水素雰囲気下常圧室温にて 6 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (10 mg) を得た。

【0160】

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.35 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.42 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.20-4.40 (1H, m), 6.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.85 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.15-7.40 (2H, m)

【0161】

参考例 16

1-イソプロピル-4-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-(4-メトキシフェノキシ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

対応する原料物質を用いて、参考例 15 と同様の方法にて表記化合物を製造した。

【0162】

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.31 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.39 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.15-4.35 (1H, m), 6.30 (1H, dd, $J=2.6\text{Hz}$, 8.1Hz), 6.38 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.70-6.90 (5H, m)

【0 1 6 3】

参考例 1 7

1-イソプロピル-4-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ピペリジノ-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

対応する原料物質を用いて、参考例 1 5 と同様の方法にて表記化合物を製造した。

【0 1 6 4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.26 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.30-1.90 (6H, m), 2.86-3.10 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.15-4.40 (1H, m), 6.40 (1H, dd, $J=2.6\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.44 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

【0 1 6 5】

参考例 1 8

1-イソプロピル-4-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ピラゾリル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

対応する原料物質を用いて、参考例 1 5 と同様の方法にて表記化合物を製造した。

【0 1 6 6】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.35 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.90-4.10 (1H, m), 6.39 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.42 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.43 (1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$, 2.2Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$)

【0 1 6 7】

実施例 1

1-イソプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-フェノキシ-3-(β

—D—グルコピラノシルオキシ)—1H—ピラゾール

1—イソプロピル—4—(4—メトキシベンジル)—5—フェノキシ—1, 2—ジヒドロ—3H—ピラゾール—3—オン (10 mg)、アセトブromo— α —D—グルコース (40 mg) 及びベンジル (n—トリブチル) アンモニウムクロリド (30 mg) の塩化メチレン (3 mL) 懸濁液に水酸化ナトリウム水溶液 (2 mol/L、0.1 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: テトラヒドロフラン) にて精製した。得られた粗精製の1—イソプロピル—4—(4—メトキシベンジル)—5—フェノキシ—3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—アセチル— β —D—グルコピラノシルオキシ)—1H—ピラゾールをメタノール (5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.2 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水でし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPSELL PAC C18UG80、5 μ m、20×50 mm、流速30 mL/分リニヤグラジェント、水/メタノール=70/30~10/90) で精製し、標記化合物10 mgを得た。

【0168】

^1H —NMR (CD_3OD) δ ppm:

1.15–1.45 (6H, m), 3.10–3.60 (6H, m), 3.63–3.77 (4H, m), 3.85 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 12.0Hz), 4.23–4.45 (1H, m), 5.25 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.66 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.25 (2H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, 8.8Hz)

【0169】

実施例2

1—イソプロピル—4—(2, 4—ジメトキシフェニルメチル)—5—(4—メトキシフェニルオキシ)—3—(β —D—グルコピラノシルオキシ)—1H—ピラゾール

対応する原料物質を用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

【0170】

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

1.25-1.40 (6H, m), 3.25-3.50 (6H, m), 3.60 (3H, s), 3.69 (1H, dd, $J=5.4\text{Hz}$, 12.2Hz), 3.715 (3H, s), 3.723 (3H, s), 3.83 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 12.2Hz), 4.25-4.45 (1H, m), 5.21 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.25-6.35 (2H, m), 6.65 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$)

【0171】

実施例 3

1-イソプロピル-4-(2,4-ジメトキシフェニルメチル)-5-ピペリジノ-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

対応する原料物質を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

【0172】

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

1.34 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.38-1.63 (6H, m), 2.70-2.90 (4H, m), 3.10-3.45 (4H, m), 3.64 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 12.0Hz), 3.71 (2H, s), 3.72-3.79 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.38 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.50 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

【0173】

実施例 4

1-イソプロピル-4-(2,4-ジメトキシフェニルメチル)-5-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾール

対応する原料物質を用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

【0174】

^1H -NMR (CD_3OD) δ ppm:

1.32 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.20-3.50 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.69 (1H, dd, $J=5.1\text{Hz}$, 12.1Hz), 3.72 (3H, s), 3.82 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 12.1Hz), 3.90-4.03 (1H, m), 5.27 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.3

3 (1H, dd, J=2.3Hz, 8.5Hz), 6.36 (1H, d, J=2.3Hz), 6.45 (1H, dd, J=1.9Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.4Hz), 7.73 (1H, d, J=1.9Hz)

【0175】

試験例 1

SMINT遺伝子のヒト組織における分布パターン

1) cDNAの合成

ヒト肝臓、結腸、精巣、脾臓、肺、小腸、胃、胎盤、筋肉由来のトータルRNA (tRNA) はサワディーテクノロジー社から購入し、気管、脳、腎臓、心臓のtRNAはCLONTECH社から購入した。tRNA濃度をRiboGreen RNA quantification reagent and kit (Molecular Probe) を用いて測定し、cDNAの合成 (逆転写反応) を行った。16.5 μ L 反応液を用い、1.5 μ g tRNA、1.5 μ L の500 ng/ μ L random hexamer (Invitrogen) を含んでいる。反応液を70℃で5分の反応を行い、室温に5分間保持した。6 μ L の5x BRL 1st strand buffer (Invitrogen)、3.25 μ L の蒸留水 (ニッポンジーン)、1.5 μ L の10mM dNTP mix (Invitrogen)、0.75 μ L のRNase inhibitor (Invitrogen)、および2 μ L のSuperScript II (Invitrogen) を含んでいる13.5 μ L 反応液を上記反応液に加えた。また同時にSuperScript II (Invitrogen) の代わりに蒸留水 (ニッポンジーン) を加えた反応液も同様に上記溶液に加えた。全ての混合液は室温10分放置後、42℃で1時間反応を行った。そしてSuperScript II (Invitrogen) を失活させるために95℃10分反応を行い、直ちに氷中に移した。次に1.5 μ L のRNase Hを加え、37℃30分反応を行った。反応終了後170 μ L の蒸留水を加えた。合成されたcDNAは200 μ L のフェノール:クロロホルム:イソアミルアルコール=25:24:1 (Invitrogen) で抽出し、さらに200 μ L のクロロホルム:イソアミルアルコール=24:1を用いて抽出した。エタノール

沈殿を行い、100 μ Lの蒸留水（ニッポンジーン）に希釈した。

【0176】

2) リアルタイム定量PCRを用いたSMINT遺伝子発現量の測定

リアルタイム定量PCRのプライマーとして、フォワード: 5'-TGT CAC AGT C CC CAA CAC CA-3' およびリバース: 5'-CCG AAG CAT GTG GAA AGC A-3'、プローブとして5'-TGT CAC CTC CCA CGG CCC G-3'を用いた。プローブは蛍光色素FAMで5'末端を、蛍光色素TAMRAで3'末端をラベルした。上記で作製された2.5 ng cDNA、1x Taqman Universal master mix (Applied Biosystems)、500 nMフォワード、リバースプライマー、200 nMプローブを含む25 μ L反応液を調製した。PCR条件は次の通りである: 50℃2分、1サイクル、95℃10分、1サイクル、95℃15秒、60℃1分、40サイクル。遺伝子発現量の測定はGeneAmp 5700 Sequence detection system (Applied Biosystems)を用い、MicroAmp optical 96-well reaction plate (Applied Biosystems)とMicroAmp optical cap (Applied Biosystems)中にて行った。シグナルは製造元の手引に従って検出した (Christian A. Heid, et al., 「Genome Research」, 1996年, 第6巻, p. 986-994)。連続的に1:10の割合で希釈したプラスミドDNA (試験例2記載のエシエリシア・コリ/SMINT2010324宿主細胞から抽出) (3.5 x 10⁶、3.5 x 10⁵、3.5 x 10⁴、3.5 x 10³、3.5 x 10²、3.5 x 10 molecule/well)を標準曲線として解析を行った。

【0177】

得られた結果を図1に示す。図1は、ヒトSMINTが小腸と腎臓に多く発現していることを示している。それ故、ヒトSMINTは小腸での糖吸収や腎臓での糖の再吸収や細胞内取り込みに重要な役割を果たしていることが判った。

【0178】

試験例2

ヒトSMINTに対する基質特異性の確認試験

1) ヒトSMINTの一過性発現細胞の調製

ヒトSMINTを含有する、受託番号: FERM P-18756の下に独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに平成14年3月12日に寄託したSMINT/pME18S-FL発現プラスミド(微生物の表示: エシエリシア・コリ/SMINT2010324)をリポフェクション法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。リポフェクション試薬はLIPOFECTAMINE PLUS試薬(Invitrogen)を用いた。リポフェクション前日に、COS-7細胞を1mLあたり 6×10^5 個となるようD-MEM培地(Invitrogen)に懸濁し、これを96穴プレートの1穴あたり50 μ Lずつ分注した。リポフェクションは以下に従い行った。1穴あたり0.1 μ gのプラスミドを10 μ LのD-MEMで希釈し、0.5 μ LのPLUS試薬を加えて穏やかに混和し、15分間静置したものをプラスミド希釈液とした。1穴あたり0.5 μ LのLIPOFECTAMINE試薬を10 μ LのD-MEM培地で希釈し、LIPOFECTAMINE希釈液とした。プラスミド希釈液にLIPOFECTAMINE希釈液を等量加えて混和し、15分間静置した後、1穴あたり20 μ Lずつ細胞培養液に添加し、37℃、5%CO₂の条件下5時間培養した。その後16.7%ウシ胎仔血清(三光純薬)を含むD-MEM培地を1穴あたり100 μ Lずつ添加した。2日間培養し、メチルー α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

【0179】

2) メチルー α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

取り込み用緩衝液は、140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4に、メチルー α -D-グルコピラノシド(α -MG)の非放射ラベル体(Sigma)と¹⁴Cラベル体(Amersham Biosciences)の α -MGを最終濃度が1mMとなるよ

うに混和し添加した。基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。天然糖類の基質特異性を測定するため、天然糖類を蒸留水で溶解した後、蒸留水で適宜希釈して取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。SMINT一過性発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液 (α -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液) を1穴あたり200 μ L加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処理用緩衝液を除去し、測定用緩衝液、取り込み用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 μ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり150 μ Lの洗浄用緩衝液 (10 mM非放射ラベル体 α -MGを含む基礎取り込み用緩衝液) で2回洗浄した。1穴当たり75 μ Lの0.2 mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移した。150 μ Lのマイクロシンチ40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウンタ (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度における α -MGの取り込み量を算出した。試験化合物が α -MGの取り込みを50%阻害する濃度 (IC₅₀値) をロジットプロットにより算出した。その結果は図2の通りである。図2は、SMINTがグルコースに加えて、1,5-アンヒドログルシトール、フルクトース及びマンノースを基質とし、またガラクトースは基質でないことを示している。それ故、SMINTは腎臓等に存在する、ヒト1,5-アンヒドログルシトール/フルクトース/マンノース輸送担体である可能性が示唆された。

【0180】

試験例3

ヒトSMINT阻害作用確認試験

1) ヒトSMINTの一過性発現細胞の調製

試験例2の1)と同様にして行った。

2) メチル- α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

取り込み用緩衝液は、140 mM塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM

M塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mM 2-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5 mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4 に、メチル- α -D-グルコピラノシド (α -MG) の非放射ラベル体 (Sigma) と ^{14}C ラベル体 (Amersham Biosciences) の α -MG を最終濃度が 1 mM となるように混和し添加した。基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて 140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。SMINT-過性発現細胞の培地を除去し、前処理用緩衝液 (α -MG を含まない基礎取り込み用緩衝液) を 1 穴あたり 200 μL 加え、37°C で 10 分間静置した。同一操作をもう 1 度繰り返した後、前処理用緩衝液を除去し、測定用緩衝液、取り込み用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を 1 穴当たり 75 μL ずつ加え 37°C で静置した。1 時間後に測定用緩衝液を除去し、1 穴当たり 150 μL の洗浄用緩衝液 (10 mM 非放射ラベル体 α -MG を含む基礎取り込み用緩衝液) で 2 回洗浄した。1 穴当たり 75 μL の 0.2 mol/L 水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移した。150 μL のマイクロシンチ 40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を 100% として、試験化合物の各濃度における α -MG の取り込み量を算出した。試験化合物が α -MG の取り込みを 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値) をロジットプロットにより算出した。その結果は表 11 の通りである。本発明の化合物は、強力な SMINT 阻害活性を示した。

【0181】

【表 1】

試験化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 1	700
実施例 4	890

【0182】

試験例 4

ヒト SGLT1 阻害作用確認試験

1) ヒト SGLT1 のクローニングおよび発現ベクターへの組換え

ヒト小腸由来の総 RNA (Ori gene) を、オリゴ dT をプライマーとして逆転写し、PCR 増幅用 cDNA として作製した。この cDNA を鋳型として、Hediger らにより報告されたヒト SGLT1 (Accession number: M24847) の 1 番から 2005 番までの塩基配列を PCR 法により増幅し、p cDNA3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入した DNA の塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【0183】

2) ヒト SGLT1 一過性発現細胞の調製

上述の、ヒト SGLT1 を含有するプラスミド p cDNA3.1 (-) をリポフェクション法により COS-7 細胞 (RIKEN CELL BANK RC B0539) に導入した。リポフェクション試薬は LIPOFECTAMINE PLUS 試薬 (Invitrogen) を用いた。リポフェクション前日に、COS-7 細胞を 1 mL あたり 6×10^5 個となるよう D-MEM 培地 (Invitrogen) に懸濁し、これを 96 穴プレートの 1 穴あたり $50 \mu\text{L}$ ずつ分注した。リポフェクションは以下に従い行った。1 穴あたり $0.1 \mu\text{g}$ のプラスミドを $10 \mu\text{L}$ の D-MEM で希釈し、 $0.5 \mu\text{L}$ の PLUS 試薬を加えて穏やかに混和し、15 分間静置したものをプラスミド希釈液とした。1 穴あたり $0.5 \mu\text{L}$ の LIPOFECTAMINE 試薬を $10 \mu\text{L}$ の D-MEM 培地で希釈

し、L I P O F E C T A M I N E希釈液とした。プラスミド希釈液にL I P O F E C T A M I N E希釈液を等量加えて混和し、15分間静置した後、1穴あたり20 μ Lずつ細胞培養液に添加し、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂の条件下5時間培養した。その後16.7%ウシ胎仔血清(三光純薬)を含むD-MEM培地を1穴あたり100 μ Lずつ添加した。2日間培養し、メチルー α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

【0184】

3) メチルー α -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

取り込み用緩衝液は、140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4に、メチルー α -D-グルコピラノシド(α -MG)の非放射ラベル体(Sigma)と¹⁴Cラベル体(Amersham Biosciences)の α -MGを最終濃度が1mMとなるように混和し添加した。基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。ヒトSGLT1一過性発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液(α -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1穴あたり200 μ L加え、37 $^{\circ}$ Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処理用緩衝液を除去し、測定用緩衝液、取り込み用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 μ Lずつ加え37 $^{\circ}$ Cで静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり150 μ Lの洗浄用緩衝液(10mM非放射ラベル体 α -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴当たり75 μ Lの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150 μ Lのマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度における α -MGの取り込み量

を算出した。試験化合物が α -MG の取り込みを 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値) をロジットプロットにより算出した。

【0185】

試験例 5

ヒト SGLT2 阻害作用確認試験

1) ヒト SGLT2 のクローニングおよび発現ベクターへの組換え

ヒト腎臓由来の総 RNA (Ori gene) を、オリゴ dT をプライマーとして逆転写し、PCR 増幅用 cDNA として作製した。この cDNA を鋳型として、Wells らにより報告されたヒト SGLT2 (Accession number: M95549) の 2 番から 2039 番までの塩基配列を PCR 法により増幅し、p cDNA3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入した DNA の塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【0186】

2) ヒト SGLT2 一過性発現細胞の調製

上述の、ヒト SGLT2 を含有するプラスミド p cDNA3.1 (-) をリポフェクション法により COS-7 細胞 (RIKEN CELL BANK RC B0539) に導入した。リポフェクション試薬は LIPOFECTAMINE PLUS 試薬 (Invitrogen) を用いた。リポフェクション前日に、COS-7 細胞を 1 mL あたり 6×10^5 個となるよう D-MEM 培地 (Invitrogen) に懸濁し、これを 96 穴プレートの 1 穴あたり $50 \mu\text{L}$ ずつ分注した。リポフェクションは以下に従い行った。1 穴あたり $0.1 \mu\text{g}$ のプラスミドを $10 \mu\text{L}$ の D-MEM で希釈し、 $0.5 \mu\text{L}$ の PLUS 試薬を加えて穏やかに混和し、15 分間静置したものをプラスミド希釈液とした。1 穴あたり $0.5 \mu\text{L}$ の LIPOFECTAMINE 試薬を $10 \mu\text{L}$ の D-MEM 培地で希釈し、LIPOFECTAMINE 希釈液とした。プラスミド希釈液に LIPOFECTAMINE 希釈液を等量加えて混和し、15 分間静置した後、1 穴あたり $20 \mu\text{L}$ ずつ細胞培養液に添加し、 37°C 、5% CO₂ の条件下 5 時間培養した。その後 16.7% ウシ胎仔血清 (三光純薬) を含む D-MEM 培地を 1 穴あた

り 100 μ L ずつ添加した。2 日間培養し、メチルー α -D-グルコピラノシド 取り込み阻害活性の測定に供した。

【0187】

3) メチルー α -D-グルコピラノシド 取り込み阻害活性の測定

取り込み用緩衝液は、140 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM 2-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4 に、メチルー α -D-グルコピラノシド (α -MG) の非放射ラベル体 (Sigma) と 14 C ラベル体 (Amersham Biosciences) の α -MG を最終濃度が 1 mM となるように混和し添加した。基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて 140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。ヒト SGLT2-過性発現細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液 (α -MG を含まない基礎取り込み用緩衝液) を 1 穴あたり 200 μ L 加え、37℃ で 10 分間静置した。同一操作をもう 1 度繰り返した後、前処理用緩衝液を除去し、測定用緩衝液、取り込み用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を 1 穴当たり 75 μ L ずつ加え 37℃ で静置した。1 時間後に測定用緩衝液を除去し、1 穴当たり 150 μ L の洗浄用緩衝液 (10 mM 非放射ラベル体 α -MG を含む基礎取り込み用緩衝液) で 2 回洗浄した。1 穴当たり 75 μ L の 0.2 mol/L 水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移した。150 μ L のマイクロシンチ 40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を 100% として、試験化合物の各濃度における α -MG の取り込み量を算出した。試験化合物が α -MG の取り込みを 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値) をロジットプロットにより算出した。

【0188】

【発明の効果】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、SGLT阻害作用を発現し、腎臓におけるグルコース、フルクトース及び／又はマンノースの再吸収又は細胞内取り込みを抑制し、或いは小腸におけるこれらの糖吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができる。それ故、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病合併症等の、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬を提供することができる。また、本発明の前記一般式 (II) 又は (III) で表されるピラゾール誘導体およびその塩は、前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体を製造する際の間体として重要であり、当該化合物を経由することにより本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を容易に製造することができる。

【0189】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> SGLT-like transporter

<130> 182776

<140>

<141>

<160> 9

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 3148

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

aacagatgag caaggagctg gcagcaatgg ggcctggagc ttcaggggac ggggtcagga 60
ctgagacagc tccacacata gcaactggact ccagagttgg tctgcacgcc tacgacatca 120
gcgtggtggt catctacttt gtcttcgtca ttgctgtggg gatctggctg tccatccgtg 180
caagtcgagg gaccattggc ggctatttcc tggccgggag gtccatgagc tgggtggcaa 240
ttggagcatc tctgatgtcc agcaatgtgg gcagtggctt gtccatcggc ctggctggga 300
caggggctgc cggaggcctt gccgtagggt gcttcgagtg gaacgcaacc tggctgctcc 360
tggcccttgg ctgggtcttc gtccctgtgt acatcgagc aggtgtggtc acaatgccgc 420
agtatctgaa gaagcgattt gggggccaga ggatccaggt gtacatgtct gtcctgtctc 480
tcacctcta catcttcacc aagatctcga ctgacatctt ctctggagcc ctcttcaccc 540
agatggcatt gggctggaac ctgtacctt ccacaggat cctgctgggt gtgactgccg 600
tctacacat tgcaggtggc ctcatggccg tgatctacac agatgctctg cagacggtga 660
tcatggtagg gggagccctg gtcctcatgt ttctgggctt tcaggacgtg ggctgggtacc 720
caggcctgga gcagcggtag aggcaggcca tccctaagt cacagtcccc aacaccacct 780
gtcacctccc acggcccgat gctttccaca tgcttcggga cctgtgagc ggggacatcc 840
cttggccagg tctcatcttc gggctcacag tgctggccac ctggtgttgg tgcacagacc 900
aggtcattgt gcagcgggtc ctctcgcca agagtctgtc tcatgccaag ggaggctccg 960
tgctgggggg ctacctgaag atcctcccca tgctctcat cgtcatgcct ggcatgatca 1020
gccgggccct gttcccagac gaggtgggct gcgtggacc tgatgtctgc caaagaatct 1080
gtggggcccg agtgggatgt tccaacattg cctaccctaa gttggtcatg gccctcatgc 1140
ctgttggtct gcgggggctg atgattgccg tgatcatggc cgctctcatg agctcactca 1200
cctccatctt caacagcagc agcaccctgt tcaccattga tgtgtggcag cgcttccgca 1260
gaaagtcaac agagcaggag ctgatgggtg tgggcagagt gtttgtgggt ttcctgggtg 1320
tcacagcat cctctggatc cccatcatcc aaagctccaa cagtgggcag ctcttcgact 1380

acatccaggc tgtcaccagt tacctggccc caccatcac cgctctcttc ctgctggcca 1440
tcttctgcaa gagggtcaca gagcccggag ctttctgggg cctcgtgttt ggccctgggag 1500
tggggcttct gcgtatgata ctggagttct cataccagc gccagcctgt ggggaggttg 1560
accggaggcc agcagtgtg aaggacttcc actacctga ctttgcaatc ctcctctgcg 1620
ggctcactgc catcgtcatt gtcattgtca gcctctgtac aactcccatc cctgaggaac 1680
agctcacacg cctcacatgg tggactcgga actgccccct ctctgagctg gagaaggagg 1740
cccacgagag cacaccggag atatccgaga ggccagccgg ggagtgcctt gcaggaggtg 1800
gagcggcaga gaactcgagc ctgggccagg agcagcctga agccccaagc aggtcctggg 1860
gaaagttgct ctggagctgg ttctgtgggc tctctggaac accggagcag gccctgagcc 1920
cagcagagaa ggctgcgcta gaacagaagc tgacaagcat tgaggaggag ccactctgga 1980
gacatgtctg caacatcaat gctgtccttt tgctggccat caacatcttc ctctggggct 2040
atcttgctg attccacaga cctggcttca gtgtagacag attaaacaaa gcccaagcct 2100
gtcagccaca gaaacaggct ctcctcttac tttgctgtct aaactggaga tcacagaagt 2160
caagactgca agtcccctg aagagaatcc aactcaacct gcacacttga caagtggaga 2220
aacagaagct cagagagagc actgggtttg ttcaggacca cccagaaggt gtcacacggg 2280
gtttcccccac tctttctgat atattgcctt acagacctac ctcaaacaca ctgtttccac 2340
cctcttcttg aatgtattca gtagccttta ctgaatgtgt gtcttgagag tagaaaaatg 2400
gaggatacaa gaaaaggagc aggaagaaat ttgcaaaaat ccaagagcac ctttgcctcc 2460
ccttatcttc cttcctcttc ccctttctag ttcccctacc tctctatctt tctattctca 2520
ccaataatct ctttgttgca tgaatttacc caggagagtc ctatatctcc attggtggct 2580
ccacagtggg ggctgtcaga cccgaagggg tggggagcca aggttgact ttaagcatgg 2640
tgacagatgg tatcttgggc agaaagctct tagacaatgg actatccaaa gcactattta 2700
aattctgcct cttcctactc tctaaccxaa atatgcacaa actctctatg gccttgagaa 2760
gcagttggag agacatgact tgtaaaacc tcaaggaatc aagacatgtt actctgtatt 2820
taagggttaag cccacagcg ggcagcaxaa acagcctggg agccactgtg cctgtgcttc 2880
tctgtccttc tccctttgct tgccatgaat ccgcatacct tggaatacac tgtgacccca 2940
gttaagtgtc ctttcgccag gaagctgccg caacgtccag acctgggtca agttcccact 3000
cctgtccca tagccttgac ctgcttctgt cacagcactg atcacactga gatggaagac 3060
tccagggggc aaggaccaag ggccatatcc caagtgactt tgtaccaga aaataacagc 3120

tgttcaataa atgtgtattg agttaatt

3148

<210> 2

<211> 681

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ser Lys Glu Leu Ala Ala Met Gly Pro Gly Ala Ser Gly Asp Gly
1 5 10 15

Val Arg Thr Glu Thr Ala Pro His Ile Ala Leu Asp Ser Arg Val Gly
20 25 30

Leu His Ala Tyr Asp Ile Ser Val Val Val Ile Tyr Phe Val Phe Val
35 40 45

Ile Ala Val Gly Ile Trp Ser Ser Ile Arg Ala Ser Arg Gly Thr Ile
50 55 60

Gly Gly Tyr Phe Leu Ala Gly Arg Ser Met Ser Trp Trp Pro Ile Gly
65 70 75 80

Ala Ser Leu Met Ser Ser Asn Val Gly Ser Gly Leu Phe Ile Gly Leu
85 90 95

Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Leu Ala Val Gly Gly Phe Glu Trp
100 105 110

Asn Ala Thr Trp Leu Leu Leu Ala Leu Gly Trp Val Phe Val Pro Val
115 120 125

Tyr Ile Ala Ala Gly Val Val Thr Met Pro Gln Tyr Leu Lys Lys Arg
130 135 140

Phe Gly Gly Gln Arg Ile Gln Val Tyr Met Ser Val Leu Ser Leu Ile
145 150 155 160

Leu Tyr Ile Phe Thr Lys Ile Ser Thr Asp Ile Phe Ser Gly Ala Leu
165 170 175

Phe Ile Gln Met Ala Leu Gly Trp Asn Leu Tyr Leu Ser Thr Gly Ile
180 185 190

Leu Leu Val Val Thr Ala Val Tyr Thr Ile Ala Gly Gly Leu Met Ala
195 200 205

Val Ile Tyr Thr Asp Ala Leu Gln Thr Val Ile Met Val Gly Gly Ala
210 215 220

Leu Val Leu Met Phe Leu Gly Phe Gln Asp Val Gly Trp Tyr Pro Gly
225 230 235 240

Leu Glu Gln Arg Tyr Arg Gln Ala Ile Pro Asn Val Thr Val Pro Asn
245 250 255

Thr Thr Cys His Leu Pro Arg Pro Asp Ala Phe His Met Leu Arg Asp
260 265 270

Pro Val Ser Gly Asp Ile Pro Trp Pro Gly Leu Ile Phe Gly Leu Thr
275 280 285

Val Leu Ala Thr Trp Cys Trp Cys Thr Asp Gln Val Ile Val Gln Arg
290 295 300

Ser Leu Ser Ala Lys Ser Leu Ser His Ala Lys Gly Gly Ser Val Leu
305 310 315 320

Gly Gly Tyr Leu Lys Ile Leu Pro Met Phe Phe Ile Val Met Pro Gly
325 330 335

Met Ile Ser Arg Ala Leu Phe Pro Asp Glu Val Gly Cys Val Asp Pro
340 345 350

Asp Val Cys Gln Arg Ile Cys Gly Ala Arg Val Gly Cys Ser Asn Ile
355 360 365

Ala Tyr Pro Lys Leu Val Met Ala Leu Met Pro Val Gly Leu Arg Gly
370 375 380

Leu Met Ile Ala Val Ile Met Ala Ala Leu Met Ser Ser Leu Thr Ser
385 390 395 400

Ile Phe Asn Ser Ser Ser Thr Leu Phe Thr Ile Asp Val Trp Gln Arg
405 410 415

Phe Arg Arg Lys Ser Thr Glu Gln Glu Leu Met Val Val Gly Arg Val

420

425

430

Phe Val Val Phe Leu Val Val Ile Ser Ile Leu Trp Ile Pro Ile Ile

435

440

445

Gln Ser Ser Asn Ser Gly Gln Leu Phe Asp Tyr Ile Gln Ala Val Thr

450

455

460

Ser Tyr Leu Ala Pro Pro Ile Thr Ala Leu Phe Leu Leu Ala Ile Phe

465

470

475

480

Cys Lys Arg Val Thr Glu Pro Gly Ala Phe Trp Gly Leu Val Phe Gly

485

490

495

Leu Gly Val Gly Leu Leu Arg Met Ile Leu Glu Phe Ser Tyr Pro Ala

500

505

510

Pro Ala Cys Gly Glu Val Asp Arg Arg Pro Ala Val Leu Lys Asp Phe

515

520

525

His Tyr Leu Tyr Phe Ala Ile Leu Leu Cys Gly Leu Thr Ala Ile Val

530

535

540

Ile Val Ile Val Ser Leu Cys Thr Thr Pro Ile Pro Glu Glu Gln Leu

545

550

555

560

Thr Arg Leu Thr Trp Trp Thr Arg Asn Cys Pro Leu Ser Glu Leu Glu

565

570

575

Lys Glu Ala His Glu Ser Thr Pro Glu Ile Ser Glu Arg Pro Ala Gly
580 585 590

Glu Cys Pro Ala Gly Gly Gly Ala Ala Glu Asn Ser Ser Leu Gly Gln
595 600 605

Glu Gln Pro Glu Ala Pro Ser Arg Ser Trp Gly Lys Leu Leu Trp Ser
610 615 620

Trp Phe Cys Gly Leu Ser Gly Thr Pro Glu Gln Ala Leu Ser Pro Ala
625 630 635 640

Glu Lys Ala Ala Leu Glu Gln Lys Leu Thr Ser Ile Glu Glu Glu Pro
645 650 655

Leu Trp Arg His Val Cys Asn Ile Asn Ala Val Leu Leu Leu Ala Ile
660 665 670

Asn Ile Phe Leu Trp Gly Tyr Phe Ala
675 680

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 3

TGTCACAGTC CCCAACACCA

<210> 4

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: primer

<400> 4

CCGAAGCATG TGGAAAGCA

<210> 5

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: probe

<400> 5

TGTCACCTCC CACGGCCCG

【図面の簡単な説明】

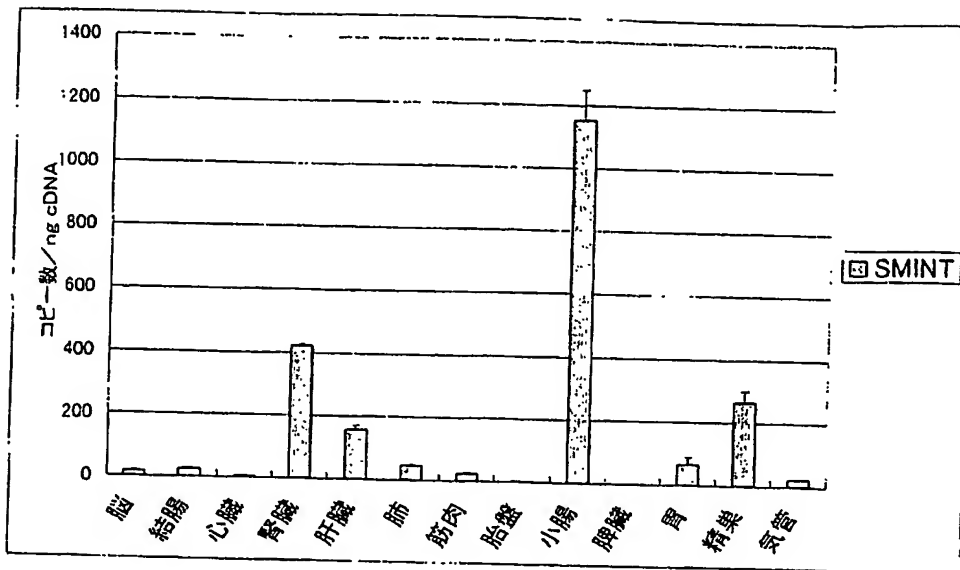
【図 1】 SMINT 遺伝子のヒト組織における分布パターンを示すグラフである。

【図 2】 ヒト SMINT に対する基質特異性を示すグラフである。グラフ中、 \triangle はグルコースを、 \circ はフルクトースを、 \bullet はガラクトースを

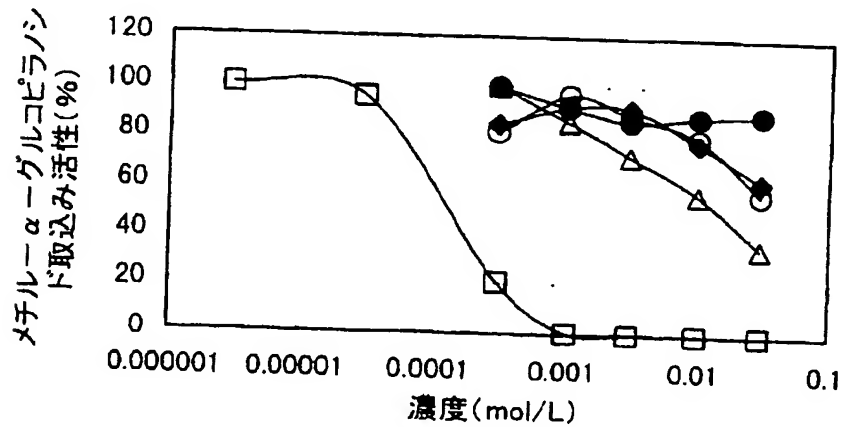
、 \square はマンノースを、 \blacklozenge は 1, 5-アンヒドログルシトールをそれぞれ示す。

【書類名】 図面

【図1】



【図2】



△ グルコース ○ フルクトース
 ● ガラクトース □ マンノース
 ◆ 1,5-アンヒドログルシトール

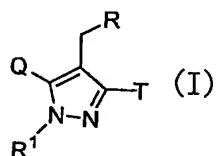
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】優れたヒトナトリウム／グルコース共輸送担体（SGLT）阻害作用を発現し、グルコース、フルクトース及びマンノースから選択される少なくとも一つの糖質の過剰取り込みに起因する疾患の予防、進展阻止又は治療薬として有用なピラゾール誘導体を提供する。

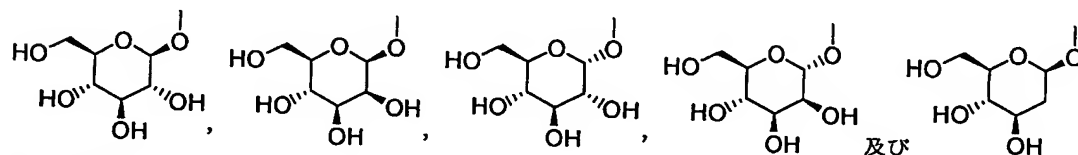
【解決手段】

【化1】



[R¹ はH, 置換可C₁₋₆アルキル等; Q及びTは一方が

【化2】



から選択される基であり、他方が-Z-Ar（Zは-O-、-S-等; Arは置換可C₆₋₁₀アリール等）等; Rは置換可C₃₋₈シクロアルキル, 置換可C₆₋₁₀アリール等）で表される化合物及びその薬理学的に許容される塩、並びにそれらのプロドラッグ。当該化合物を有効成分として含有させることにより、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症等の疾患に対する優れた予防、進展阻止又は治療剤を製造することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 7 5 6 6 3
受付番号	5 0 3 0 1 0 2 9 0 7 1
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 6 月 2 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 6月20日

次頁無

特願 2003-175663

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000104560]

1. 変更年月日

1990年 8月31日

[変更理由]

新規登録

住所

長野県松本市芳野19番48号

氏名

キッセイ薬品工業株式会社